E. Grawitz,

Hämatologie des praktischen Arztes

Georg Thieme Leipzig


LANE
MEDICAL
LIBRARY



Hämatologie des praktischen Arztes.

Eine Anleitung
zur diagnostischen und therapeutischen Verwertung der Blutuntersuchungen in der ärztlichen Praxis

von

Dr. E. Grawitz,

Professor an der Universität Berlin, dirigierender Arzt der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Charlottenburg-Westend.

Mit 15 Textabbildungen und 6 farbigen Tafeln.

Leipzig 1907.
Verlag von Georg Thieme.

Druck von C. Grumbach in Leipzig.

Vorrede.

Vielfach haben sich die Kollegen, welche in der ärztlichen Praxis stehen, darüber beklagt, daß meine „klinische Pathologie des Blutes", welche dem steten Fortschreiten der hämatologischen Forschung entsprechend mit jeder Auflage eine beträchtliche Erweiterung ihres Umfanges erfahren hat, für den Praktiker eben wegen dieses großen Umfanges schwierig zu benutzen ist.

So wenig es möglich ist, den verhältnismäßig schon sehr knapp gehaltenen Text meines Buches, welches einen Überblick über alle klinisch-wissenschaftlichen Fragen der Hämatologie bringen soll, zu kürzen, so halte ich es anderseits doch für notwendig, den berechtigten Wünschen der Praktiker entgegenzukommen, da es sehr zu begrüßen ist, daß sich gerade bei diesen in der letzten Zeit ein lebhaftes Interesse für die Verwertung der neueren hämatologischen Ergebnisse kundtut.

Ich habe demgemäß in dem vorliegenden Hefte alles das zusammengestellt, was nach meiner eigenen Erfahrung in der täglichen ärztlichen Praxis aus diesem Gebiete wissenswert ist und habe besonders durch die Voranstellung einer Übersicht der praktisch wichtigen Fragen den Anfänger auf eine richtige Fragestellung bei der Ausführung von Blutuntersuchungen hingewiesen.

Der Text entspricht in der Hauptsache dem der vorjährigen dritten Auflage meiner Blutpathologie, unter Vermeidung von Autorenverzeichnissen und wissenschaftlichen Kontroversen. Figuren und farbige Tafeln der Blutzellen werden das Verständnis wesentlich erleichtern.

Charlottenburg, Juli 1907.

E. Grawitz.

Inhaltsübersicht.

I. Kapitel.

Zwecke und Methoden der Blutuntersuchung.

Sieht man von den rein wissenschaftlichen Fragen ab, welche durch Studien am Blute einer Klärung entgegengeführt werden können, und behält man nur die unmittelbare Verwertung der Blutbefunde am Krankenbette im Auge, so muß man sich zunächst darüber klar werden, welche praktischen Fragen sich überhaupt durch Untersuchungen des Blutes beantworten lassen.

Von dem Extrem der völligen Nichtbeachtung dieses wichtigen Zweiges der inneren Diagnostik darf man nicht in das entgegengesetzte verfallen und allzuviel aus dem Blute herauslesen wollen, vielmehr scheint es nützlich, vorweg eine Übersicht über das eigentliche Gebiet der praktischen Hämatologie zu geben.

1. Die erste und wichtigste Frage ist die, ob überhaupt eine pathologische Veränderung des Blutes vorliegt.

Diese Frage wirft sich naturgemäß am häufigsten auf, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob eine allgemeine Blässe der Haut auf einer wirklichen Anämie beruht, oder ob sie nur eine „scheinbare", durch Anomalien der Hautgefäße oder durch Vasomotorenwirkung oder sonstige Momente vorgetäuschte Anämie ist. Anderseits können sich die schwersten Blutveränderungen, wie z. B. beginnende Leukämie, hinter einer völlig normal geröteten äußeren Hautfarbe verbergen.

2. Findet sich eine Verschlechterung des Blutes, so ist die weitere Frage von größter Wichtigkeit, ob die roten Blutzellen direkt geschädigt sind (z. B. durch Gifte), oder ob sie nur in einem Mindermaß produziert sind, oder ob sie mangelhaft (z. B. hämoglobinarm) gebildet sind.

3. Bei positiv nachgewiesenen Schädigungen schließt sich hieran die Frage, wie stark dieselben sind, und

4. ob deutliche Zeichen regenerativer Neubildung vorhanden sind.

5. können Zeichen akuter Giftwirkung sich in Hämocytolyse und ihren Folgeerscheinungen äußern.

6. Seltener dürfte von praktischer Wichtigkeit sein, einen Wasserüberschuß, Hydrämie, im Blute nachzuweisen.

7. Noch seltener tritt die Frage auf, ob ein Plus an roten Blutzellen, eine Hyperglobulie, vorhanden ist.

8. Bei den Leukocyten ist in erster Linie von Wichtigkeit, zu ermitteln, ob die Gesamtzahlen vermehrt oder vermindert sind,

9. ferner, ob die normalen Formen und welche vermehrt sind,

10. ferner, ob und welche atypischen Formen vorhanden sind, ob sie vereinzelt oder absolut und relativ zahlreich vorhanden sind.

11. kommt die Frage, ob Bakterien oder andere Parasiten im Blute vorhanden sind, in Betracht.

Es ist von Wichtigkeit, sich in jedem gegebenen Krankheitsfalle die Frage vorzulegen, welche von den erwähnten Punkten berücksichtigt werden müssen, und diese Frage kann immer nur in richtiger Weise gestellt werden, nachdem eine vollständige Untersuchung des Kranken unter genauer Berücksichtigung der Anamnese stattgefunden hat, woraus sich die leitenden Gesichtspunkte für die Blutuntersuchung ergeben müssen. Es ist meiner Ansicht nach durchaus unrichtig, die Untersuchung eines Kranken, der z. B. durch blasse Hautfarbe auffällt, mit dem Blute beginnen zu wollen, da man von vornherein ja gar nicht weiß, welcher Bestandteil des Blutes besonderer Berücksichtigung bedarf, sondern es muß zunächst ermittelt werden, ob eine manifeste Organerkrankung, z. B. ein Lungenspitzenkatarrh, eine Nephritis, oder ein Darmparasit, oder eine Vergiftung nachweisbar sind, und erst nach diesen Ermittlungen, mögen sie positiv oder negativ ausfallen, ergibt sich eine rationelle Indikation zur Ausführung der Blutuntersuchungen.

Es muß hier ausdrücklich betont werden, daß nur in seltenen Fällen ein Befund im Blute erhoben wird, der so eindeutig und charakteristisch ist, daß er an und für sich das ganze Krankheitsbild erklärt, in den weitaus meisten Fällen vermögen wir aus den Blutbefunden nur relative Schlüsse zu ziehen, die mit ebensoviel Vorbehalt zu verwerten sind, wie etwa ein Eiweißbefund im Harn.

Es ist notwendig, sich gerade als Praktiker diese Tatsache vor Augen zu halten, um nicht Enttäuschungen von der auf die Blutdiagnostik verwendeten Arbeit zu erleben. Im übrigen ist auch die Konstatierung einer völlig normalen Beschaffenheit des ein-

zelnen Bluttropfens in vielen Fällen (man braucht nur an Drüsentumoren, Milzvergrößerungen usw. zu denken) von größter Bedeutung.

Untersuchungsmethoden.

Um die im Vorangegangenen aufgezählten Fragen zu beantworten, genügt ein verhältnismäßig einfaches Instrumentarium und die Beherrschung einiger weniger Untersuchungsmethoden, da es sich hier eben nicht um Erforschung neuer Probleme, sondern nur um die Feststellung bekannter Tatsachen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken handelt. Die Hauptsache ist: Übung und Sicherheit in der Beurteilung der Befunde, besonders der histologischen Befunde, und ich hoffe, daß die beigegebenen Tafeln mit den wichtigsten Erscheinungsformen der roten und farblosen Zellen das Studium auch für denjenigen wesentlich unterstützen werden, der sich ohne praktische Spezialkurse auf diesem Gebiete einzuarbeiten wünscht.

Als Instrumentarium sind notwendig:

ein gutes Mikroskop mit Ölimmersion, Deckgläser, Objektträger, Klemmpinzetten, Blockglasschälchen, zylindrische Glasröhren. Ferner die unten aufgeführten Apparate.
Wasserflasche, Spülbecken.
Farblösungen.
Methylalkohol. Kanadabalsam.

Zur Untersuchung für histologische Zwecke dienen:

Kleine Blutströpfchen, die man durch Einstich mittelst einer scharfen Nadel oder Lanzette am besten in die Haut des mit Äther gereinigten Ohrzipfels gewinnt. Stiche in die Fingerbeere sind schmerzhafter, bei schwieligen Arbeiterhänden unverhältnismäßig tief und können leichter zu einer Infektion führen.

Als Instrumente zum Einstich in die Haut sind scharfe Lanzetten kleineren Formats zu empfehlen. Ein Spezialinstrument mit vorschnellender Nadel und Re-



Fig. 1. Frankesche Nadel.

guliervorrichtung zur Abmessung der Tiefe des Schnittes ist z. B. die abgebildete Frankesche Lanzette.

Größere Mengen von einigen Dezigramm Blut und mehr dienen zu quantitativen Bestimmungen der Bestandteile des Blutes.

Bei ihrer Gewinnung muß auf das sorgsamste darauf geachtet werden, daß nicht durch Druck oder Quetschung der Wunde oder durch Stauung der Venenstämme Änderungen der Blutmischung künstlich hervorgerufen werden, das Blut muß vielmehr möglichst frei und schnell ausfließen. Dies erreicht man:

a) durch ausgiebige Schnitte in die Haut, die, wenn sie flach sind, vorzugsweise kapillares Blut liefern, während tiefere Inzisionen in die Subcutis meist ein mehr dunkles, venöses Blut ergeben. Selbst bei ziemlich großen

Schnitten ist es schwer, ohne zu drücken, mehr als 1 ccm Blut aus der Haut zu erhalten.

b) durch Punktion einer oberflächlichen Vene, am besten am Vorderarm. Hierzu benutzt man scharfe metallene Kanülen, welche durch trockene Hitze sterilisiert werden. Der Venenstamm wird durch leichte Digitalkompression zum Anschwellen gebracht und nach Desinfektion der Haut die möglichst scharfe Kanüle in die Vene der Längsrichtung nach mehr eingeschoben als eingestochen, worauf



Fig. 2. Venenpunktion.

das Blut in schneller Tropfenfolge hervorquillt und in beliebigen Gefäßen aufgefangen werden kann.



Fig. 3. Punktionskanüle.

Die ersten Tropfen Blut, welche infolge der Stauung alteriert sein können, läßt man am besten unbenutzt.

Zweckmäßig benutzt man Punktionskanülen, wie ich sie seit Jahren anfertigen lasse, welche ein metallenes Ansatzstück für Befestigung eines Irrigatorschlauches haben. Man kann die Kanülen dann auch zu Transfusionen benutzen, indem man zuerst die Kanüle in die Vene einführt und die richtige Ausführung durch das Austropfen des Blutes kontrolliert, alsdann das Ansatzstück des mit dem Transfusionsmaterial gefüllten Irrigators in die Kanüle einführt und nach Lösung der Schlauchklemme die Flüssigkeit einströmen läßt (s. Fig. 4 auf S. 5).

Ebenso läßt sich ein Aderlaß sehr bequem mit diesen Kanülen ausführen, nur tut man gut, um die Reibung an den Innenflächen der Kanüle und damit eine vorzeitige Koagulation innerhalb derselben zu verhüten, die Innenfläche durch Einölung mittelst eines passenden Stopfens zu glätten. Es lassen sich dann mit nicht zu engen Kanülen leicht 200—400 ccm Blut aus der Vene entleeren.

Die histologischen Untersuchungsmethoden.

1. Frische Präparate. Wie bei mikroskopischen Untersuchungen aller Gewebe muß auch beim Blute rationellerweise zuerst das frische ungehärtete und ungefärbte Präparat betrachtet werden.

Ich halte es im Hinblick auf die Tatsache, daß manche Autoren auf dem Gebiete der Bluthistologie ihre Studien ausschließlich an fixierten und gefärbten Präparaten der Blutzellen betreiben, für notwendig, darauf hinzuweisen, daß am fixierten, d. h. toten Gewebe die wichtigsten Eigenschaften der Größe und Gestalt sowie natürlich gewisse Bewegungsphänomene nicht oder nicht so sicher wie am frischen, d. h. lebenden Gewebe studiert werden können.

Besonders für die Zwecke der täglichen Praxis ist die Anfertigung eines frischen Blutpräparates die allerwichtigste Untersuchungsmethode, weil sie erstens ohne besondere Apparate in kürzester Frist ausgeführt werden kann und weil zweitens die Durchmusterung eines frischen Blutpräparates, sofern es tadellos hergestellt ist, sowohl an den roten wie an den weißen Zellen die für die Diagnose wichtigsten Veränderungen sofort erkennen läßt. Schon C. Gerhardt betonte in seinen Vorlesungen, daß in jedem irgendwie zweifelhaften, d. h. in der Diagnose schwierigen Falle die Untersuchung eines frischen Blutströpfchens, welche in wenig Minuten zu bewirken ist, ebenso unerläßlich sei, wie die gewöhnlichen Urinproben, ein Ausspruch, der auch für den Praktiker durchaus beherzigenswert ist.

So leicht das Material in Gestalt eines kleinen Blutstropfens zu gewinnen ist, so muß doch eine Reihe von Vorsichtsmaßregeln bei der Herstellung des frischen Blutpräparates beobachtet werden.

a) Es müssen spiegelblanke, am besten mit Alkohol oder Äther gereinigte Deck- und Objektgläser benutzt werden.

b) Die Finger dürfen beim Anfassen des Deckgläschens nicht feucht sein, da letzteres sonst beschlägt und eventuell Alterationen der Zellen auftreten (Ehrlich); man benutzt daher mit Vorteil Pinzetten zum Abheben des Blutströpfchens.



Fig. 4. Punktionsapparat.

c) Der Hautstich darf nur so flach gemacht werden, daß ein gut stecknadelkopfgroßer Tropfen wie eine Halbkugel über die Haut hervortritt. Ist der Tropfen zu groß, so wird die Blutschicht zwischen den beiden Glasplatten zu dick, es bilden sich die bekannten Geldrollen der roten Zellen, und Einzelheiten sind an diesen Zellen nicht zu erkennen. Benutzt man sehr große Deckgläschen, so muß auch der Tropfen größer sein.

d) Der Blutstropfen muß unmittelbar nach dem Hervorquellen und ohne Berührung der Haut an seiner Kuppe mit dem Deckgläschen abgehoben und schnell auf das Objektglas gelegt werden.

e) Bei richtiger Ausführung verteilt sich sofort das Blut kreisförmig in feinster kapillarer Schicht zwischen den beiden Gläschen, so daß besonders im Zentrum alle Zellen einzeln nebeneinander liegen und nur nach der Peripherie zu Verklebungen in Geldrollenform eintreten.

Auf diese Weise ist es möglich, die einzelnen Zellen wirklich isoliert betrachten zu können, verklumpte Präparate sind besonders für das Studium der roten Zellen unbrauchbar.

f) Jeder Druck oder seitliche Verschiebung des Deckgläschens ist zu vermeiden, da hierdurch irritierende Kunstprodukte geschaffen werden.

Die in dieser Weise sorgfältig angefertigten frischen Präparate werden am besten mit Öl-Immersion betrachtet, wobei die Irisblende so weit zu verengern ist, daß alle Einzelheiten der Zellstruktur scharf hervortreten.

2. Trockenpräparate werden derartig hergestellt, daß das Blut in feinster Schicht auf den Deckgläschen verteilt wird. Zu diesem Zwecke faßt man zwei Deckgläschen an den Ecken, am besten mit breit endenden Pinzetten, hebt mit dem einen Gläschen die Kuppe des Tropfens ab, läßt dasselbe auf das zweite fallen, worauf sich der Tropfen, falls die Gläser spiegelblank waren, schnell in kapillarer Schicht verteilt, und zieht danach ohne Druck oder Quetschung genau horizontal mit einer schnellen Bewegung beide Gläschen voneinander.

Weniger empfehlenswert erscheint mir die Methode, den Blutstropfen an einer Kante des Deckgläschens aufzufangen und mit letzterem schnell über ein zweites Gläschen hinzufahren.

Zur weiteren Behandlung müssen die Präparate an der Luft trocknen, was bei richtiger, d. h. in feinster Schicht erfolgter Ausbreitung des Blutes in wenig Sekunden vollendet ist.

3. Die Fixation des lufttrockenen Präparates kann nach der älteren Ehrlichschen Vorschrift auf einer erwärmten Kupferplatte geschehen.

Sicherer geschieht sie im Wärmeschrank, und es eignen sich hierzu die Blechkästen für trockene Sterilisation, wie sie in jedem Laboratorium vorhanden sind, sehr gut. Man stellt die Temperatur auf 110—120° C. ein und läßt die Präparate $^1/_2$—2 Stunden in dem Wärmekasten.

Die Kupferplatte von Kowarski (Fig. 5) dient zur schnellen Hitzefixation. Die Präparate werden lufttrocken auf die Platte gelegt

und diese über einem Bunsenbrenner allmählich erwärmt. Gleichzeitig wird in eine Vertiefung auf der Platte ein Kristall Harnstoff gelegt, dessen Schmelzung (bei 132—135° C.) anzeigt, wann die Fixation vollendet ist. Der Apparat ist durchaus brauchbar.

Von den chemischen Fixationsmitteln empfiehlt sich am meisten der absolute Alkohol. Der Äthylalkohol braucht zur vollendeten Fixation mindestens 5—10 Minuten, schneller fixiert Methylalkohol, und zwar in ca. drei Minuten, so daß sich letzterer besonders zum schnellen Arbeiten empfiehlt. Sobald der Alkohol durch längeres Stehen in nicht hermetisch geschlossenen Flaschen Wasser aufgenommen hat, mißlingt die Fixation, und die Präparate verderben.

Auch Äther sowie Alkohol und Äther zu gleichen Teilen können benutzt werden.

Sehr gut hat sich das Verfahren bewährt, gewisse Farbstoffe in reinem Methylalkohol zu lösen und hiermit Fixation und Färbung uno actu vorzunehmen, wie das weiter unten näher angegeben ist.

4. Die Blutfärbungen. Die Anwendung verschiedenartiger Farbstoffe bei der mikroskopischen Untersuchung der Blutzellen dient ebenso wie bei allen sonstigen histologischen Untersuchungen der Körpergewebe zur Differenzierung der einzelnen Zellsubstanzen.

Die Färbungen beruhen nach Ehrlich auf dem elektiven Verhalten der einzelnen chemisch differenten Teile des Zellkörpers gegenüber den chemisch verschiedenartig reagierenden Farbstoffen. Ob es sich indes bei diesen Färbungen ausschließlich um chemische Reaktionen handelt, oder ob auch physikalische Momente dabei eine Rolle spielen, ist bei den noch lange nicht genügend geklärten heutigen Kenntnissen von der chemischen Zusammensetzung der Zellteile nicht sicher zu sagen.


Fig. 5.

Von vornherein ist zu bemerken, daß die Affinität gewisser Zellteile, z. B. der Leukocytengranula, bei Anwendung ganz bestimmter, gleichmäßig zusammengesetzter Farbmischungen keine ganz konstante ist, und daß besonders bei Anwendung verschiedener Farbgemische bestimmte Granula, z. B. die neutrophilen, auffällige Differenzen in ihren Beziehungen zu den Farbkomponenten zeigen, so daß die Farbreaktionen der Zellen keineswegs mit der Sicherheit einer chemischen Reaktion in vitro verlaufen.

Zur Färbung des Blutes dienen:

a) Lösungen saurer Farbstoffe.

b) Lösungen basischer Farbstoffe.

c) Farbmischungen saurer und basischer Stoffe, welche nach den von Ehrlich entwickelten Prinzipien in verschiedener Kombination für die verschiedenen Zwecke der Färbung angewendet werden.

a) Saure Farbstoffe färben im Blute die roten Blutkörperchen und die Granulationen der eosinophilen (oxyphilen) Leukocyten. Von diesen Farbstoffen kommen vorzugsweise in Betracht:

Eosin. Indulin.
Säurefuchsin. Nigrosin.
Orange-G.

b) Basische Farbstoffe färben vorzugsweise die Kernsubstanzen sowohl der roten wie der weißen Zellen. (Das Nukleïn der Zellkerne verhält sich wie eine Säure und zieht daher die basischen Stoffe an.) Ferner färben sich das Zellprotoplasma sowie die Granula gewisser Leukocyten in dieser Weise — basophile Zellen. Die wichtigsten Farbstoffe sind

Methylgrün Neutralrot Thionin
Methylenblau Dahlia Fuchsin
Amethystviolett Pyronin Methylviolett
Bismarckbraun,

sowie Hämatoxylin in Verbindung mit Alaun.

Von allen diesen Farbstoffen genügen für die diagnostischen Zwecke der Praxis: das Methylenblau, das Eosin[1]) und deren Produkte: das eosinsaure Methylenblau von Jenner oder May-Grünwald und die von Giemsa angegebene Azurlösung.

Die Technik der Färbung ist sehr einfach und besteht darin, daß das fixierte und lufttrockene, mit Blut beschickte Deckgläschen mittelst einer Klemmpinzette gefaßt und mit einigen Tropfen der Farblösung bedeckt wird, die nach einer bestimmten Zeit mit Wasser abgespült wird. Hierauf wird das Gläschen zwischen Fließpapier und an der Luft vollkommen getrocknet (bei dem geringsten Rest von Feuchtigkeit verdirbt es beim Eindecken), darauf in Kanadabalsam eingedeckt und mit Ölimmersion betrachtet. Bei Anwendung der Giemsa-Lösung empfiehlt es sich, das fixierte und trockene Deckgläschen mit der Blutseite nach unten in ein Blockschälchen zu legen und darauf mit ca. 3—5 ccm der frisch hergestellten Farblösung zu übergießen. Nach Ablauf der zur Färbung nötigen Zeit wird die oberste Schicht der Farblösung mit Wasser vorsichtig abgespült, damit das Präparat nicht mit den an der Oberfläche angesammelten Farbstoffresten verunreinigt wird, darauf wird das Präparat selbst abgespült, getrocknet und eingedeckt.

Isolierte Färbungen mit Methylenblau haben für die Untersuchungen auf Malariaparasiten für das Studium der Kernstrukturen und degenerative Veränderungen der roten Zellen eine große Bedeutung.

Neben konzentrierten wässerigen Methylenblaulösungen kommen besonders solche zur Anwendung, bei welchen die Farbwirkung durch Zusatz eines Alkali

[1]) Diese beiden wichtigsten Farbstoffe, das Methylenblau und das Eosin, sind in größter Reinheit von der Grüblerschen Fabrik in Leipzig hergestellt als: Methylenblau medizinale purissimum und Eosin A. G., ferner Eosin B. A. und Eosin rein französisch.

erhöht ist und zwar am meisten als sogenanntes Löfflersches Methylenblau, das in folgender Weise bereitet wird: von einer konzentrierten alkoholischen Methylenblaulösung werden 30 g zu 100 ccm einer 0,01 %igen Kalilauge zugesetzt.

Ferner kann durch Zusatz von 2—5 g Borax auf 100 ccm wässeriger Methylenblaulösung eine sehr gut färbende Lösung hergestellt werden — Borax-Methylenblaulösung.

Diese Methylenblaulösungen dürfen nicht länger als 1/2—1 Minute einwirken und müssen gut abgespült werden, bis das Präparat makroskopisch schwach grünlich gefärbt erscheint. Mikroskopisch zeigen dann die roten Blutkörper eine grünliche, die Kerne der roten, wie der weißen Zellen, ebenso die Malariaparasiten blaue Färbung, und auch die degenerativen Körnchen in den roten Zellen erscheinen blau.

(Vgl. die Färbung auf Taf. I, Nr. 1 u. Nr. 5.)

Für Untersuchungen in der Praxis sind diese Färbungen, welche in kaum fünf Minuten zu erledigen sind, sehr empfehlenswert.

c) Kombinierte Färbungen. Die Farbstoffgemische, wie sie zuerst von Ehrlich für histologische Untersuchungen angegeben wurden, bezwecken durch gleichzeitige Einwirkung eines sauren und eines basischen Prinzips sowie eines, durch die Verbindung dieser Stoffe entstandenen neutralen Körpers, die verschiedenen Zellsubstanzen nach ihrer chemischen Affinität gleichzeitig durch verschiedene Farbentöne zu differenzieren.

Für den Anfänger empfiehlt es sich, die Wirkung des Farbstoffgemisches zunächst durch ein zweizeitiges Färben mit einem sauren und darauf mit einem basischen Stoffe zu studieren, wobei man sich über die neutralisierenden Wirkungen der beiden Stoffe gegeneinander in einfachster Weise orientieren kann.

Die zweizeitige Färbung läßt sich in sehr einfacher Weise und verhältnismäßig schnell durch Färbung mit Eosin und Methylenblau derartig erzielen, daß man auf das in Alkohol fixierte Präparat, welches man mit einer Klemmpinzette faßt, zuerst für drei bis fünf Minuten die 0,75% Eosinlösung einwirken läßt, abspült und darauf für eine ganz kurze Frist mit Löfflerscher Methylenblaulösung nachfärbt, so daß das Präparat makroskopisch violett gefärbt erscheint.

Für schnelle Orientierung erhält man durch diese, in wenig Minuten auszuführende Färbung genügend gute Bilder, die Erythrocyten erscheinen rot, die Polychromatophilen erscheinen bläulich, die Kerne sind sehr gut durch das Methylenblau hervorgehoben, in vielen Fällen sind sogar die neutrophilen Granula gefärbt.

Das eosinsaure Methylenblau ist von Jenner in die Färbetechnik eingeführt worden und gibt durchaus konstante Färberesultate. Nach Jenner wird der Farbstoff in der Weise hergestellt, daß 1,25%ige wässerige Eosinlösung und 1%ige wässerige Lösung von Methylenblau medizinale miteinander gemischt, umgerührt und 24 Stunden offen gestellt werden. Der Niederschlag wird auf dem Filter gewaschen und

darauf getrocknet. Dieses pulverisierte eosinsaure Methylenblau wird zu 0,5 g in 100 ccm Methylalkohol gelöst.

Das eosinsaure Methylenblau von May und Grünwald wird in ganz ähnlicher Weise als Pulver hergestellt und in folgender Lösung angewendet:

Eosinsaures Methylenblau	1,0
Methylalkohol	100,0
Glyzerin	50,0

Diese Farbstoffe von Jenner und May-Grünwald bieten in der reinen Methylalkohollösung den Vorteil, daß die abgezogenen Blutpräparate nur lufttrocken, aber nicht fixiert zu sein brauchen, sie werden im geschlossenen Blockschälchen mit der Farblösung bedeckt und nach 2—5 Minuten mit destilliertem Wasser zu gleichem Teile verdünnt, nach weiteren 5—10 Minuten abgespült.

Die Färbung läßt besonders die Granula der Leukocyten sowie auch die Kerne sehr distinkt hervortreten, und zwar erscheinen hier auch die neutrophilen Granula rötlich (s. Tfl. II).

Eosinsaures Methylenblau nach Jenner wird neuerdings auch in Tabloidform von Burroughs, Wellcome & Co. hergestellt. Die Tabloids werden in Methylalkohol aufgelöst und geben durchaus gute Färbungen, so daß sie sich besonders für Reisen und für die Zwecke des Praktikers empfehlen, da sie genau abgewogen sind.

Giemsa-Färbung: Die schönsten Differenzierungen der verschiedenen Zellbestandteile erhält man bei Anwendung solcher Eosin- und Methylenblau-Gemische, bei welchen ein Oxydationsprodukt des Methylenblau, das sog. „Azur", gleichzeitig zur Wirkung gelangt. Dieser von Romanowski zuerst angewandte Körper färbt das Chromatin der Zellkerne und auch die Kernsubstanz von Malariaparasiten in einem leuchtenden Rotviolett, daneben färbt das Methylenblau in sehr intensiver Weise alle basophilen Substanzen und das Eosin die oxyphilen, so daß äußerst distinkte histologische Bilder mit dieser Färbung erzielt werden.

Der von Giemsa angegebene Azur-Eosin-Farbstoff gelangt als fertige sog. Giemsa-Lösung in den Handel und ist in äußerst einfacher Weise derart anzuwenden, daß ein Tropfen dieser Lösung zu 1 ccm Aqu. dest. zugesetzt wird und mit ca. 5 ccm dieser Mischung das Blutpräparat im Blockschälchen übergossen (s. S. 8) und ca. zehn Minuten lang gefärbt wird.

(Dieser, wie alle kombinierten Farbstoffe sind bei E. Leitz, Berlin, erhältlich.)

Untersuchungen auf Parasiten im Blute.

1. Der Nachweis von Bakterien kann nur in seltenen Fällen, z. B. wenn es sich um Milzbrandbazillen-Infektion oder um Re-

currens-Spirillen handelt, in frischen Blutpräparaten geführt werden.

Auch fixierte Trockenpräparate, welche mit bakterienfärbenden Farbstoffen, wie Methylenblau, Fuchsin usw., behandelt sind, geben selten eindeutige Befunde. Bakterien können hierbei leicht durch kleine Zerfallskörperchen im Blute vorgetäuscht werden, welche, wenn sie aus Kernsubstanz bestehen, ebenso wie die Bakterien Affinität zu basischen Farbstoffen haben. Am ehesten kann es gelingen, gewisse charakteristische Bakterienformen, wie den Diplococcus pneumoniae, durch einfache Färbung nachzuweisen, einzelne Kokken dagegen und auch kleine Stäbchen sind schon oft fälschlich aus den erwähnten Partikelchen diagnostiziert worden und haben zu zahlreichen Irrtümern Veranlassung gegeben.

Es muß deshalb für exakte Untersuchungen die Übertragung von nicht zu kleinen Blutquantitäten auf tote oder lebende Nährmedien gefordert werden.

Zu diesem Zwecke eignen sich ganz besonders Venenpunktionen, bei denen man das Blut direkt auf die unter die Kanüle gehaltenen Gläschen oder Schalen mit Agar, Bouillon usw. tropfen läßt, so daß eine Verunreinigung durch Keime der Luft, der Haut oder der Instrumente nahezu ausgeschlossen ist.

Die weitere Untersuchung geschieht nach den bekannten bakteriologischen Methoden.

2. **Für den Nachweis von Malariaparasiten** kommt in erster Linie die Untersuchung des frischen, sorgfältig (siehe oben) präparierten Blutstropfens in Betracht. Besonders beachtenswert sind die endoglobulären pigmentierten Parasiten, welche auch bei geringer Übung schwer mit Kunstprodukten verwechselt werden können. Schwieriger sind die kleinen unpigmentierten Formen zu erkennen, besonders muß man sich hüten, Kontraktilitätserscheinungen an den roten Blutkörperchen (sog. Vakuolenbildungen) für Parasiten zu halten.

Sehr zweckmäßig und für biologische Studien der Parasiten unentbehrlich ist die Beobachtung in der erwärmten Kammer, wo die Bewegung des ganzen Parasiten und die endozellulären Pigmentbewegungen fortgesetzt zu verfolgen sind. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Bewegungen wenigstens einige Zeitlang auch am gewöhnlichen, nicht erwärmten Präparate zu beobachten sind.

Erfahrungsgemäß erfordert das Auffinden von Malariaamöben, besonders bei den milden Fiebern unserer Gegenden, und wenn die Erkrankung noch frischen Datums ist, viel Geduld und Zeit.

Zur Fixation der Trockenpräparate genügt absol. Alkohol während fünf Minuten.

Die Färbung der Malariaparasiten wird fast ausschließlich durch Methylenblau bewirkt.

Man färbt entweder mit Methylenblau in wässeriger Lösung oder besser mit Löfflerschem Methylenblau resp. mit Borax-Methylenblau (s. S. 9) isoliert, wobei die roten Blutkörperchen grün und die Parasiten blau erscheinen.

Schöner wird der Kontrast, wenn man zweizeitig mit Eosin und Methylenblau färbt, am meisten Beachtung verdient jedoch die Giemsa-Färbung, mittels deren in den sich entwickelnden Parasiten Chromatinsubstanzen mit einem Karminfarbenton gefärbt werden, während der Parasit im übrigen blau, die roten Blutkörperchen rot erscheinen.

(Vgl. die Abbildungen auf der Malariatafel Nr. VI.)

Die physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden.

1. Die Blutkörperchenzählungen.

Zur Zählung der Zellen des Blutes kommen heute vorzugsweise die nach den Prinzipien von Thoma-Zeiß konstruierten Apparate in Frage.

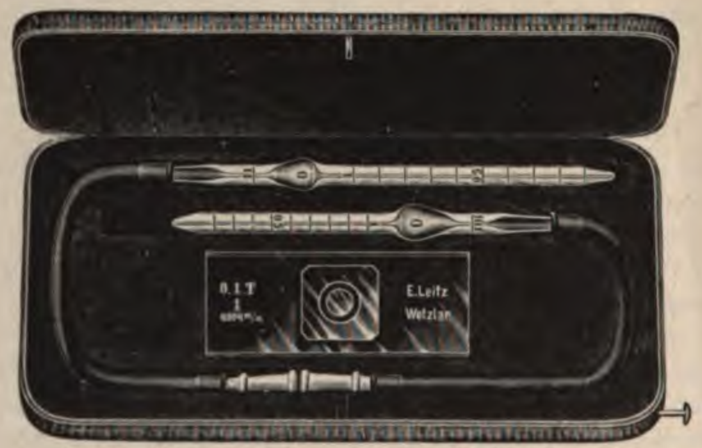


Fig. 6. Zählapparat für rote und weiße Blutkörperchen.

Zunächst muß das Blut mit einer für die Zellen indifferenten Flüssigkeit verdünnt werden. Hierzu dient die sog. physiologische Kochsalzlösung, d. h. 0,9 NaCl. : 100 Aqu. dest.

I. Akt: Füllung der Mischpipette. Zur Zählung der roten Zellen läßt man nach Einstich in die Haut einen großen Tropfen Blut heraustreten und saugt in



Fig. 7. Mischpipette für rote Blutkörperchen nach Thoma.

die Spitze (*S*) der Mischpipette bis zur Marke 0,5 oder 1 Blut auf, indem man das Mundstück (*M*) in den Mund nimmt und vorsichtig durch den Gummischlauch (*G*) aspiriert. Darauf entfernt man mit dem Finger (nicht mit Fließpapier) etwaiges

Blut von dem Ende der Mischpipette und saugt darauf von der Mischungsflüssigkeit bis zur Marke 101. Wichtig ist, daß die Blutsäule in dem kapillaren Ende der Mischpipette kontinuierlich angesaugt wird und keine Luftbläschen enthält, letztere dürfen auch beim Ansaugen mit der Mischungsflüssigkeit nicht auftreten. Durch leichtes Schütteln während dieses letztgenannten Aktes muß das Blut durch Bewegung des Glaskügelchens in der Ampulle (*E*) gut verteilt werden.

Ein viel empfundener Übelstand beim Füllen der Mischpipette beruht in der Schwierigkeit, das Ansaugen des Blutes und der Mischflüssigkeit in wirklich exakter Weise bis genau zu den Grenzmarken auszuführen.

Diesem Übelstande ist durch den Präzisionssauger von Wieck abgeholfen worden, bei welchem der Gummischlauch auf einer geraden festen Unterlage durch eine vor- und rückwärts bewegliche Feder komprimiert und dadurch die Luft angesaugt wird. Dieser Apparat vermeidet die Verwendung des Mundes des Untersuchers zum Saugen, läßt mit größter Präzision die Blut- und Wassersäule genau bis zur gewünschten Grenze steigen und ist daher sehr zu empfehlen.

II. Akt: Die Füllung der Zählkammer. Auf der Zählkammer wird das verdünnte Blut in einer planparallelen Schicht ausgebreitet, deren Dimensionen genau berechnet sind.

Dies wird dadurch erreicht, daß auf einem Objektträger (*O*) eine Platte mit kreisförmigem Ausschnitte (*W*) befestigt ist, innerhalb deren eine Platte von geringerer Dicke (*B*) aufgekittet ist.

Durch Auflegen eines plangeschliffenen Deckglases (in der Figur mit *D* bezeichnet) auf die äußere Platte erhält man zwischen dem Deckglase und der inneren Platte *B* eine planparallele Schicht, deren Dimensionen sich genau bestimmen lassen, und es handelt sich nun darum, diese Schicht mit der Blutmischung richtig zu füllen, d. h. so, daß die ganze Schicht ausgefüllt ist, aber das Deckglas doch so fest aufliegt, daß der Raum nicht etwa durch Elevation des Deckglases zu groß wird.

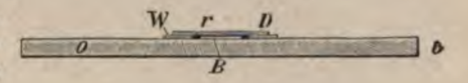




Fig. 8. Zählkammer.
a Aufsicht. *b* Durchschnitt.
(2/3 natürl. Größe.)

Zu diesem Zwecke wird nach richtiger Füllung und Mischung des Blutes in der Mischpipette zunächst eine kleine Menge Flüssigkeit ausgeblasen und sodann ein Tropfen von mittlerer Größe auf die innere Zählplatte gebracht. Über die äußere Platte wird nunmehr das Deckgläschen gelegt, welches bei richtiger Ausführung so fest auf dem Glasrahmen liegen muß, daß die Newtonschen Farbringe erscheinen.

Beim Auflegen des Deckglases ist ferner darauf zu achten, daß keine Flüssigkeit zwischen die beiden Flächen eindringt. Da zwischen der inneren Platte, der sogenannten Zählplatte, und dem Ausschnitte der äußeren Platte sich eine ziemlich breite ringförmige Rinne befindet, so läßt sich das Eindringen der Flüssigkeit zwischen Deckglas und äußerer Platte leicht vermeiden.

III. Akt: Das Zählen der roten Blutkörperchen. Die Zahlen selbst werden in dem durch Netzteilung markierten zentralen Teile der Zählplatte, deren Einteilung die Abbildung Fig. 9 zeigt, in folgender Weise ermittelt.

Die Zählkammer wird hierzu mit ihrer Mitte unter dem Mikroskop eingestellt (Zeiß, Objektiv DD, Leitz, Nr. 6), so daß das Fadenkreuz und die auf demselben liegenden Blutzellen deutlich zu erkennen sind. Jedes der großen Quadrate bildet den 4000. Teil eines Kubikmillimeters, man zählt am besten Gruppen von 16 Quadraten hintereinander durch, notiert die gefundene Zahl und nimmt den Durchschnitt von mehreren solchen Zählungen.

Hat man das Blut bis zur Marke 1 aufgesogen, also auf 1 : 100 verdünnt, so ist die Berechnung: $\frac{x \cdot 100 \cdot 4000}{16}$,
hat man bis 0,5 aufgesogen, so muß mit 200 multipliziert werden.

Eine gewisse Übung und große Exaktheit in der Ausführung aller Einzelheiten sind unbedingtes Erfordernis zur Erlangung richtiger Zahlenwerte.

Die normale Zahl des roten Blutkörperchens im Kubikmillimeter beträgt:

5 Millionen beim Mann,
4,5 „ „ Weibe.

Die größte Sauberkeit muß bei dem Behandeln der Mischpipette und der Zählkammer vor und nach dem Gebrauche obwalten. Die Mischpipette muß als-

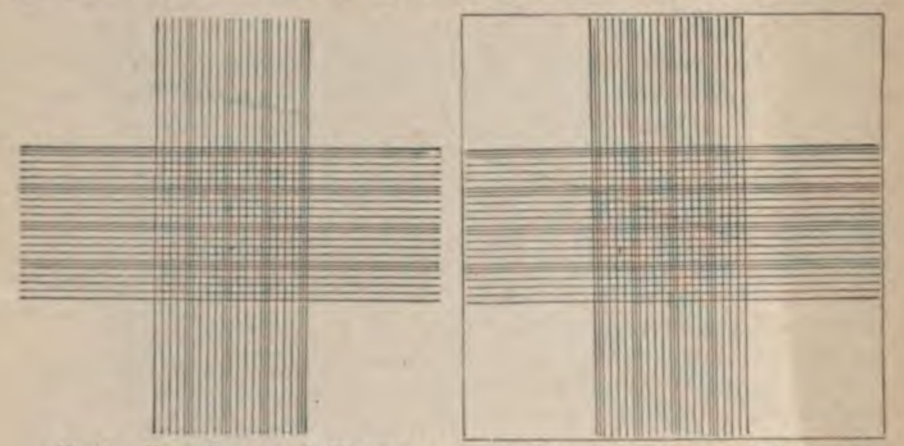


Fig. 9. Netzteilung nach Thoma. (20mal vergrößert.) Fig. 10. Netzteilung nach Zappert.

bald nach dem Gebrauche mit Wasser durchgespült werden, alsdann zieht man Alkohol auf, bläst ihn aus, hinterher zieht man Äther auf und entfernt ihn mit einem Gebläse, nicht durch Blasen mit dem Munde, da alsdann Feuchtigkeit in den Apparat gelangt. Wo ein Wärmeschrank vorhanden ist, kann man die Pipette hierin trocknen. Vor jedem Gebrauche muß man prüfen, ob die Ampulle absolut trocken ist, was sich an dem Klappern des Glaskügelchens verrät.

Ist in der Kapillare oder der Ampulle der Pipette Blut koaguliert und durch Blasen nicht zu entfernen, so ist es am besten, sie in Kalilauge zu legen und zu erwärmen, darauf die gelösten Gerinnsel auszublasen.

Die Zählkammer darf nicht mit Alkohol, Äther, Xylol u. a., sondern nur mit Wasser gereinigt werden.

b) Zur Zählung der Leukocyten kann dieselbe Mischpipette und Zählkammer wie für die roten Blutkörperchen benutzt werden. Als Mischungsflüssigkeit dient die 0,9 %ige NaCl - Lösung mit Zusatz eines Körnchens Methylviolett. Man kann hiermit hintereinander mit derselben Kammerfüllung die roten und weißen Zellen zählen. Wegen der Spärlichkeit der letzteren empfiehlt es sich, größere

Reihen von Quadraten zu durchzählen oder bei bestimmter Okulareinstellung und bestimmtem Ojektiv den Inhalt des Gesichtsfeldes an Quadraten zu berechnen und die Leukocyten gesichtsfeldweise zu zählen, worauf bei der Berechnung des Resultates der Inhalt des Gesichtsfeldkreises als Divisor zu nehmen ist.

Zweckmäßiger ist es, besondere Mischpipetten für die Leukocytenzählung zu gebrauchen, bei welchen das Blut weniger stark verdünnt wird und daher in der Raumeinheit größere Mengen von Leukocyten gezählt werden können. Man benutzt hierzu Pipetten mit kleinerer Ampullen, welche auf eine Verdünnung von 1 : 10 oder 1 : 20 abgemessen sind, und benutzt als Mischungsflüssigkeit eine 0,3 % ige Essigsäurelösung, in welcher die roten Blutkörperchen aufgelöst werden, so daß die weißen leicht erkennbar und zählbar werden.

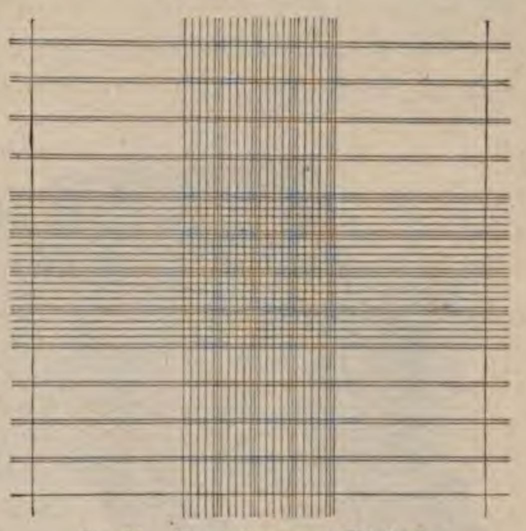


Fig. 11. Netzteilung von Elzholz.

Die normale Zahl der Leukocyten im Kubikmillimeter beträgt 5000—10000.

Von Zappert und Elzholz ist die Zählkammer dadurch vergrößert worden, daß eine äußere Umrandung des Thomaschen Netzes ausgeführt ist, wodurch, wie die Abbildungen zeigen, die inneren 400 Quadrate der Thomaschen Einteilung verneunfacht sind. Bei der Neigung der Leukocyten, sich gruppenweise zusammenzuballen, ist es natürlich sehr nützlich, diese neunmal vergrößerten Flächen bei schwächerer Vergrößerung durchzuzählen. Die Berechnung der Zahlen bleibt im Prinzip immer wie oben. Die gefundene Zahl ist mit der Verdünnungszahl (10 oder 20) zu multiplizieren, außerdem mit dem Inhalt des Quadrates: 4000 und dann durch die Gesamtsumme der gezählten Quadrate zu dividieren.

Die Zählung der einzelnen Leukocyten und die Berechnung ihrer Verhältniszahlen geschieht am ausgestrichenen und gefärbten Präparate unter Benutzung eines verschiebbaren Objekttisches, der durch Gradeinteilung eine genaue Berechnung des untersuchten Quadrates ermöglicht. Derartige Apparate werden von den Firmen Zeiß und Leitz geliefert.

2. Die Bestimmung des spez. Gewichtes des Blutes.

Die Ermittlung des spez. Gewichtes des Blutes bildet seit langem die sicherste und leichtest auszuführende Methode der Bestimmung der Konzentration des Blutes. Für klinische Zwecke ist am meisten empfehlenswert:

Die Methode von Hammerschlag: Durch Mischung von Chloroform (spez. Gew. 1,485) und Benzol (spez. Gew. 0,88) wird in einem zylindrischen Standgefäß eine Flüssigkeit vom spez. Gewichte von ca. 1,050 hergestellt und durch Eintauchen eines Normalaräometers

gemessen. Darauf läßt man aus einem Hautschnitt Blut in die an beiden Enden offene Glasröhre (Fig. 12) eintreten, läßt aus dieser einen Tropfen Blut in das Chloroform-Benzolgemisch fallen und beobachtet, ob er steigt, d. h. spezifisch leichter ist, oder ob er fällt, d. h. schwerer ist. Im ersteren Falle gießt man etwas Benzol, im letzteren Falle Chloroform hinzu, läßt die Flüssigkeiten durch vorsichtiges Neigen des Gefäßes sich innig vermischen und bestimmt, wenn der Blutstropfen mitten in der Flüssigkeit ohne zu steigen oder zu sinken verharrt, durch Einsenken des Aräometers das spez. Gewicht. Bequemer ist es, wenn man mehrere Standgefäße mit verschieden schweren Mischungen nacheinander mit Blutstropfen beschickt.

Diese Methode ist für klinische Zwecke ausreichend exakt, falls die Ausführung schnell geschieht, sie eignet sich wegen ihrer Einfachheit und weil sie keine größere Übung verlangt, für Untersuchungen am Krankenbette, in der Sprechstunde, auf Reisen usw.

Das normale spezifische Gewicht des Blutes ist:
bei Männern 1055—1060,
bei Frauen 1050—1056.

Fig. 12. Glasröhrchen. (1/2 der natürl. Größe.)



Fig. 13. Apparate zur Bestimmung des spezifischen Gewichtes.

3. Hämoglobinometrie.

Die Hämoglobinmesser älterer Konstruktion beruhen auf Vergleichung der Färbekraft des in bestimmter Proportion verdünnten Blutes mit empirisch hergestellten Normalfarben, die einem bestimmten Hb-Gehalt entsprechen. Die Fehler dieser Apparate sind erheblich und im Einzelfalle schwer kontrollierbar. Bessere Resultate geben die Methoden, bei welchen das Hb vor der Untersuchung in eine CO-Verbindung übergeführt und mit geaichten CO-Hb-Lösungen verglichen wird.

Noch praktischer ist es, durch Zusatz von Salzsäure eine salzsaure Hämatinverbindung herzustellen, die eine sehr gleichmäßige Färbung zeigt und leicht mit einer Standardlösung verglichen werden kann (s. u. Apparat von Sahli).

Der Hb-Gehalt beim Gesunden beträgt: 13—14%.

a) Die Hämoglobin-Skala von Tallquist. Das einfachste Prinzip, die Färbekraft des Blutes zu messen, ist von Tallquist in folgender Weise für die Praxis ausgeführt. In einem Buche, welches mit Filtrierpapierblättchen ausgestattet ist, findet sich eine empirisch bestimmte farbige Skala, welche die Nüancen des Blutrotes in verschiedenen Abstufungen zeigt, in der Stärke von 10—100% Hb steigend.

Es wird nun mit einem Filtrierpapierblatt ein Tropfen Blut aufgefangen, der sich spontan in dem Papier verteilt und nach Eintrocknung in seiner Färbung mit der Skala verglichen wird. Nach meiner Erfahrung ist es zweckmäßig, den runden Blutfleck nach der Eintrocknung mit einer Schere auszuschneiden und direkt auf die Farbskala zu legen, wodurch die Farbvergleichung noch genauer wird.

b) Das Hämometer von Sahli dürfte von allen bisherigen, für klinische Zwecke erfundenen Apparaten die sichersten Resultate geben.



Fig. 14 u. 15. Hämometer nach Sahli.

Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, daß eine abgemessene Menge des zu untersuchenden Blutes mit der zehnfachen Menge verdünnter Salzsäure von bestimmter Konzentration gemischt wird, wobei sich die Mischung durch Bildung einer salzsauren Hämatinverbindung braun färbt und daß diese Mischung hierauf in einem graduierten Gläschen so weit mit Wasser verdünnt wird, bis sie in ihrer Färbung in durchfallendem Lichte der Nüance einer dem Instrumente beigegebenen Standardlösung entspricht, welche das nämliche Blutderivat in bestimmter Verdünnung enthält. Aus dem Grad der zur Herstellung der Farbengleichheit nötigen Verdünnung wird auf den Gehalt des Blutes an Farbstoff geschlossen. Es hat dieses Prinzip vor den bisher üblichen Methoden der klinischen Hämoglobinbestimmungen den Vorteil, daß sich die Farbenvergleichung auf chemisch und farblich völlig übereinstimmende Substanzen bezieht, wodurch unter voller Ausnutzung der Farbenempfindlichkeit des Auges ein hoher Grad von Genauigkeit erreicht wird.

II. Kapitel.

Die roten Blutzellen.

Organe der Blutbildung.

Die ersten Blutkörperchen entstehen beim Säugetier im Embryonalleben nach Köllicker in den anfangs soliden Anlagen des Herzens und in den Gefäßen als kernhaltige farblose Zellen, und die farbigen Zellen entwickeln sich aus diesen. Auch in der nächsten Folgezeit findet anfänglich die Hauptbildung der roten Blutkörperchen innerhalb der Gefäße statt. Im späteren Embryonalleben tritt sodann nach Neumann die Blutbildung in der Leber auf und steht im Vordergrunde gegenüber der Bildung in den Blutgefäßen. Weiterhin (nach dem fünften Monat) nimmt sodann die Milz an der Blutzellenbildung teil, während die Bedeutung der Leber hierfür sukzessive abnimmt. Endlich tritt dann im Embryonalleben das Knochenmark als Hauptbildungsstätte der roten Blutkörperchen hervor.

Im extrauterinen Leben hat man für gesundhafte Verhältnisse die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen im Knochenmarke zu suchen, doch ist nach neueren Untersuchungen (Heinz, Askanazy u. a.) anzunehmen, daß bei schweren Störungen der Knochenmarkfunktion sowohl die Leber wie auch die Milz wieder zu ihren embryonalen Funktionen der Blutbildung zurückkehren können und „erythroblastisches“ Gewebe, d. h. autochthone Bildung von kernhaltigen roten Zellen aufweisen.

Ebenso wie für die ganze Frage der Blutbildung sind auch für die topischen Verhältnisse der Markbildung die Lehren von Neumann maßgebend, welcher nachwies, daß die Entwicklung von rotem, funktionierendem, d. h. Erythroblasten enthaltendem Knochenmark bis lange nach der Geburt fortschreitet. Viele neue Knochenkerne treten erst postembryonal in gewissen knorpligen Teilen auf, z. B. in den Handwurzel-, in gewissen Fußwurzelknochen, ebenso im Kehlkopfe, und alle diese Knochen enthalten nach ihrer Entwicklung rotes Mark mit Erythroblasten, so daß man sich von der Vorstellung freimachen muß, daß nur die Röhrenknochen als Matrix der roten Blutzellen anzusehen seien.

Interessant ist ferner die Angabe von Neumann, daß auch neugebildete Callusmassen und sonstige Ossifikationen neugebildete Matrix enthalten können.

Die Knochen selbst machen in den verschiedenen Lebensaltern gewisse Entwicklungen durch, von welchen für die Frage der

Blutbildung die Markbeschaffenheit der langen Röhrenknochen am wichtigsten ist. Entsprechend der regen Blutbildung finden wir im Kindesalter diese Knochen von rotem, lymphoidem Marke erfüllt und dementsprechend eine sehr stark entwickelte arterielle Blutversorgung des Knochens, mit zunehmendem Alter tritt bei den langen Knochen der Extremitäten die statische Funktion in den Vordergrund gegenüber der hämatopöetischen. Die kompakte Substanz verstärkt sich auf Kosten des Markes, und das letztere geht in größerem oder geringerem Umfange aus dem lymphoiden Zustande in Fettmark über (vgl. Tfl. III), während gleichzeitig die Blutversorgung des Knochens eine sehr viel spärlichere ist, als im ersten Lebensalter.

Von größtem Interesse aber ist, daß auch im späteren Alter bei stärkerer Inanspruchnahme der Blutbildung das Fettmark wieder in rotes Mark zurückverwandelt werden kann, wie man dies bei perniziösen Anämien in ausgesprochenem Maße sehen kann, wo der ganze lange Röhrenknochen wieder wie in der ersten Kindheit lymphoides Mark zeigen kann. Aber auch nach starken Blutverlusten und bei Infektionskrankheiten können partielle Rückbildungen roten Markes auftreten.

Wie wir sehen werden, kann dieses kompensatorische Eintreten des Markes bei schweren Anämien einerseits durch pathologische Veränderungen des Knochens, besonders Sklerosen, behindert sein, anderseits aber auch ohne solche nachweisbaren Erkrankungen infolge einer funktionellen Schwäche der Marksubstanz ausbleiben.

Die Erythroblasten des gesunden erwachsenen menschlichen Markes haben folgende Eigenschaften: Der Zahl nach finden sich vorwiegend kreisrunde, hämoglobinhaltige Zellen in dem mittleren Durchmesser, den Neumann schon 1868 angab, von 6—9 μ, mithin in der Größe ziemlich schwankend. Diese Zellen enthalten Kerne von sehr verschiedener Größe, von 2—4 μ schwankend. Die größeren Kerne sind verhältnismäßig chromatinärmer als die kleinen Kerne, aber immer noch bei Färbungen intensiver hervortretend, als die meisten Kerne der umgebenden farblosen Zellen. (Vgl. Tfl. I, Fig. 1, 2, 3.)

Die größeren Kerne zeigen bei geeigneter Fixierung und Färbung eine deutliche radiäre Anordnung des Chromatins, so daß eine Radfigur (Pappenheim) entsteht, während die Leukocyten eine kleinmaschige Netzfigur des Kernes zeigen. Die kleineren Kerne zeigen eine auffällig intensive Färbbarkeit, das Chromatin ist zusammengerückt, der Kern hat sich verdichtet, und diese Erscheinung der Pyknose wird allgemein als eine Altersveränderung angesehen.

Die Erythroblasten mittlerer Größen bezeichnet man als Normoblasten (Ehrlich). Es gibt aber im gesunden Mark Erwachsener

auch große Formen, welche das Doppelte und mehr des Durchmessers der Normoblasten aufweisen (Megaloblasten), zumeist ausgesprochene Polychromatophilie und einen großen, nicht pyknotischen Kern zeigen. (Vgl. Fig. 1.) Diese Zellen sind im gesunden Mark stets in geringerer Anzahl vorhanden.

Die Entkernung dieser Jugendformen unserer kernlosen roten Blutscheiben kommt der Hauptsache nach durch eine Auflösung der Kernsubstanz (Karyolyse, Tfl. I, Fig. 6) zustande, wobei letztere in die Substanz des roten Blutkörperchens aufgenommen wird, es kann aber auch eine Ausstoßung des Kernes aus der Zelle heraus stattfinden.

Die zirkulierenden roten Zellen des gesunden Blutes sind im postembryonalen Leben kreisrunde Scheiben mit einer zentralen Einziehung (Delle), welche der Zelle auf dem Querschnitt die bekannte Biskuitform verleiht, mit einem Durchmesser von durchschnittlich 7 μ. Ihr Bau zeigt eine vollkommen homogene Struktur ohne eine Spur von Differenzierung. Man nimmt an, daß sie aus einer äußeren kompakten und inneren flüssigen Masse bestehen.

Veränderungen der roten Blutkörperchen in der Zirkulation treten auf:

1. **in bezug auf die Zahl,**
2. **den Hämoglobingehalt,**
3. **das morphologische Verhalten,**
4. **das färberische Verhalten.**

Bei allen diesen Befunden ist es naturgemäß von größter Wichtigkeit, zu entscheiden, ob dieselben auf einen degenerativen oder regenerativen Prozeß im Blute hindeuten, da am letzten Ende die ganze klinische Hämatologie, soweit die roten Blutkörperchen in Betracht kommen, auf die Frage hinausläuft, ob bei einer gegebenen Krankheit anämisierende, d. h. Blutzellen zerstörende Einflüsse vorhanden sind, oder ob eine regenerative Tätigkeit der blutbildenden Organe eingesetzt hat.

Schwankungen der Zahl der roten Blutzellen sind sehr häufige Ereignisse. Sie sind indes nicht ohne weiteres auf Untergang bei Verminderung oder auf Neubildung bei Vermehrung zu beziehen, da diese Schwankungen durchaus nicht eindeutig sind, vielmehr schon lediglich durch Veränderung der Plasmamenge beeinflußt werden können.

Der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen läßt sich, abgesehen von den im Kapitel I erwähnten kolorimetrischen Bestimmungen größerer Blutmengen, schon aus den einzelnen roten Blutzellen des mikroskopischen Präparates durch die Färbung der Zellen erkennen.

Im frischen Präparat erscheinen hämoglobinarme Zellen blaß gegenüber den gelblich gefärbten normalen, und im fixierten und gefärbten Präparate zeigen ebenfalls die hämoglobinarmen Zellen einen blassen Farbenton entsprechend der verringerten Menge des Hämoglobin. Am auffälligsten wird dieses Verhalten, wenn einzelne Zellen sich in normaler Weise intensiv färben, einzelne dagegen auffällig blaß bleiben. Außerdem findet man unter den hämoglobinarmen Zellen häufig solche, welche nur in der Peripherie einen gut gefärbten schmalen Saum zeigen, während der größere zentrale Teil der Zelle nur ganz schwach gefärbt erscheint.

Diese im färberischen Verhalten nachweisbaren Verringerungen und Ungleichmäßigkeiten des Hämoglobingehaltes der Zellen sind unter allen Umständen pathologisch.

Von den morphologischen Veränderungen ist die Stechapfelform der roten Zellen seit langem bekannt. Man kann an jedem mikroskopischen Präparate, in welchem die roten Blutkörperchen sich in einfacher Schicht verteilt haben, meist zuerst an der Randzone beobachten, wie die Zellen ihre Scheibenform verlieren und Unebenheiten und Höcker bilden, wodurch die sog. Maulbeerform entsteht, wobei die Größe der Zelle annähernd erhalten ist. Weiterhin treten an der Oberfläche feine Spitzen hervor, so daß die ganze Oberfläche damit besetzt erscheint. Die Blutkörperchen schrumpfen in eine Kugelgestalt zusammen, verkleinern dadurch bedeutend ihren Durchmesser und bilden die sog. Stechapfelform.

Die Stechapfelformen treten unzweifelhaft bei jedem Blute infolge verschiedener äußerer Einwirkungen, ganz besonders aber infolge von Verdunstung, Eintrocknung, großer Kälte der Glasflächen, ferner infolge von Druck, Quetschungen und ähnlichen mechanischen Alterationen auf.

Dieselben Veränderungen kommen auch im sorgfältig angefertigten, vor jedem Insult bewahrten Blutströpfchen durch Verdunstung von der Peripherie her zustande. Ferner aber auch, und das ist als ein unzweifelhaftes pathologisches Zeichen anzusehen, im Zentrum des Präparates ganz kurze Frist nach Anfertigung desselben. Diese frühzeitigen Stechapfelbildungen können manchmal unmittelbar, d. h. wenige Sekunden nach Anfertigung des Präparates in der ganzen Ausbreitung des Gesichtsfeldes deutlich vorhanden sein, während für gewöhnlich 15—30 und mehr Minuten verfließen, bis die Stechapfelbildungen von der Peripherie nach dem Zentrum fortschreiten.

Gleichzeitig pflegt bei derartigen Blutproben die Geldrollenbildung, welche in den dickeren Partien des Präparates auftritt, gestört zu sein, so daß diese Rollenbildung gar nicht oder nur angedeutet zur Beobachtung kommt.

Diese Erscheinungen können bei Leberkrankheiten, Pneumonie, Nephritis u. a. an den Zellen auftreten und sind aller Wahrscheinlichkeit nach als ein Ausdruck verringerter Resistenz der roten Blutzellen bei Einwirkung von chemisch reizenden Stoffen zu betrachten.

Abnorm grosse rote Blutkörperchen, Megalocyten, kommen unter verschiedenen Verhältnissen vor. Sie zeigen Durchschnittsmaße von 7—12 μ, sind meist auffällig blaß mit wenig oder gar nicht ausgesprochener Delle, zeigen häufig nicht die kreisrunde Form, sondern verändern auch bei vorsichtigster Anfertigung der Präparate leicht ihre Konturen. Bei Färbung mit Eosin usw. erscheinen sie blasser als die normalen Zellen.

Diese Zellen machen den Eindruck des Gequollenen, und sie finden sich tatsächlich bei vielen Zuständen von Flüssigkeitszunahme im Blute. Ob indes diese Quellung im zirkulierenden Blute eintritt, oder ob diese Zellen schon im Knochenmarke gebildet werden, ist schwierig zu sagen. Für die letztere Annahme sprechen die Beobachtungen am Marke selbst, wo schon normaliter die mittleren Durchmesser der Erythroblasten größer sind, als die der normalen roten Blutkörperchen, so daß zum normalen Reifungsprozeß neben der Entkernung auch eine Verkleinerung vieler Erythroblasten gehört.

Es ist also die Annahme gerechtfertigt, daß die Megalocyten jugendliche rote Zellen sind, welche vorzeitig, d. h. vor vollendeter Reifung in die Zirkulation gelangt sind.

Abnorm kleine rote Blutkörperchen, Mikrocyten, zeigen die kreisrunde Gestalt der normalen, mit ausgeprägter Delle, sind gut gefärbt und unterscheiden sich von den normalen lediglich durch die Verkleinerung des Durchmessers auf etwa die Hälfte.

Sie besitzen keine bestimmte pathologische Bedeutung, sind keinesfalls als Jugendformen anzusprechen, sondern finden sich bei vielen Anämien, aber gelegentlich auch im normalen Blute.

Kernhaltige rote Blutkörperchen normaler Grösse (Normoblasten) finden sich bei ganz verschiedenartigen Zuständen im Blute. Sie sind als Jugendformen aufzufassen, welche in unreifem Zustande, d. h. bevor der Kern geschwunden ist, in die Zirkulation gelangt sind; häufig färben sich diese Zellen ebenso wie die Erythroblasten des Markes polychromatophil.

Die kernhaltigen Erythrocyten im Blute sind stets als Folge einer abnormen Reizung des Knochenmarkes aufzufassen und zwar erstens einer indirekten Reizung, die dann zustande kommt, wenn die Blutmischung sehr verschlechtert ist, wenn z. B. durch Blutverlust oder irgend ein sonstiges anämisierendes Prinzip die Zahl der Hämoglobinträger erheblich verringert ist. Diese „anämische" Beschaffenheit des

Tafel I.



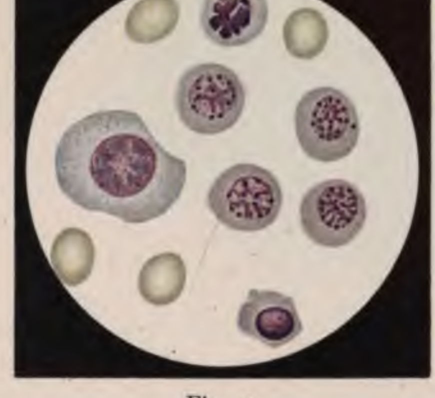


Fig. 1. Fig. 2.

Erythroblasten des normalen menschlichen Knochenmarkes.

Megaloblasten und Normoblasten.
(Färbung: Methylenblau.)

Oben Mitose. Radiäre Kernstruktur.
Unten Pyknose. (Färbung: Ziemann.)





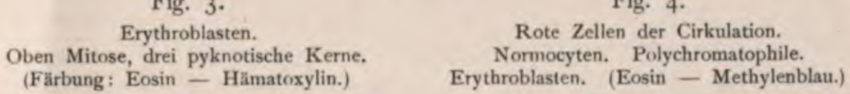


Fig. 3.
Erythroblasten.
Oben Mitose, drei pyknotische Kerne.
(Färbung: Eosin — Hämatoxylin.)

Fig. 4.
Rote Zellen der Cirkulation.
Normocyten. Polychromatophile.
Erythroblasten. (Eosin — Methylenblau.)





Fig. 5.
Megalocyten, Mikrocyten, Poikilocyten.
Körnige Degeneration. (Methylenblau.)

uren.

Vergr.: 800

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, L

Arndt, Jena.

Blutes übt einen Reiz auf das Knochenmark aus, auf den das letztere mit einer erhöhten Zellenausfuhr reagiert, die bei stärkerer Inanspruchnahme nicht mehr durch die im Marke vorrätigen kernlosen, reifen Zellen gedeckt werden kann, so daß erstens — wie wir sahen — die noch nicht ganz reifen Megalocyten, zweitens aber die noch weniger reifen Erythroblasten zur Ausfuhr gelangen.

Zweitens können durch direkte Reizwirkung auf das Knochenmark kernhaltige Zellen zur Ausschwemmung kommen, wenn das Mark selbst erkrankt ist, wie bei Leukämie und Knochenmarkstumoren.

Sehen wir von dieser zweiten Möglichkeit ab, so ergibt sich, daß die Erythroblasten bei fast allen Anämien zwar ein Zeichen regenerativer Tätigkeit des Markes sind, daß aber immer schon schwerere Alterationen der Blutmischung vorhanden sein müssen, wenn diese Formen im Blute erscheinen.

Das letztere ist in noch höherem Grade der Fall, wenn solche kernhaltigen Formen auftreten, die im gesunden Marke an sich spärlich vorhanden sind, wie die Megaloblasten. Sie zeigen einerseits, daß die Blutbildung im Marke selbst gestört ist, und ferner, daß die Ausfuhr derselben aus dem Mark eine überstürzte ist, mithin stets eine starke Reizung durch schwere anämische Zustände vorliegt.

Eine besondere pathognomonische Bedeutung kommt diesen Zellen indes nicht zu.

Deformierte rote Blutkörperchen, Poikilocyten, sind im Gegensatze zu den vorhergehenden Formen stets als degenerative Zeichen anzusehen.

Diese Gestaltsveränderungen bestehen in einer eigentümlichen Verzerrung der Konturen, infolge deren bald eine Birn-, eine Flaschenform, eine Hantel-, Spindel- oder Sternform erscheint, während in den höchsten Graden degenerativer Veränderung äußerst kleine blasse Kügelchen von verzerrter Form und geringem Farbvermögen auftreten, die man am besten wohl als Krüppelform bezeichnet (s. Tfl. I Fig. 5). Häufig zeigen die kleinen Poikilocyten Kontraktilitätserscheinungen, wodurch sie den Eindruck von Mikroparasiten hervorrufen können.

Die großen Formen sind anscheinend mangelhaft konstituierte Zellen, welche anstatt der normalen kreisrunden Form äußerst nachgiebige, gleichsam schlaffe Konturen zeigen, so daß alle die erwähnten bizarren Formen entstehen. Die kleinen Formen muß man für Teilungs- oder Abschnürungsprodukte von roten Blutkörperchen halten.

Das färberische Verhalten der roten Blutkörperchen. Die Hämoglobin führenden Zellen zeigen bei Behandlung mit Farbstoffen im gesunden Zustande eine Affinität zu sauren Farbstoffen, wie Eosin, Orange, Säurefuchsin usw., während in den ersten Entwicklungsstadien das Protoplasma der ganz jungen Erythroblasten des Markes

ausgesprochene Basophilie zeigt. Zwischen diesen beiden Färbungen steht nun die folgende:

Die polychromatophile Färbung (Polychromasie) der roten Zellen besteht darin, daß in diffuser, gleichmäßiger Weise das ganze Protoplasma der Zellen bei Anwendung einfacher und kombinierter Farbstoffe nicht die reine Hämoglobinfärbung zeigt, sondern eine Mischfarbe, die durch die Einwirkung des basischen Farbstoffes bedingt wird und die in manchen Fällen so stark hervortreten kann, daß das Hämoglobin fast rein basophil gefärbt wird.

So erscheinen bei einfacher Methylenblaufärbung die normalen Zellen grün, die polychromatophilen schwach bläulich, bei Färbung mit Eosin-Methylenblau die normalen rot, die polychromatophilen violett in verschiedenen Nuancen usw.

Diese Abnormität der Färbung ist in der größten Mehrzahl der Fälle als ein Zeichen der Jugendlichkeit der Zelle anzusehen, sie findet sich dementsprechend sehr häufig in Megalocyten, sowie in den kernhaltigen Formen ausgesprochen. Unter Umständen kann sie wohl auch in degenerierten Zellen auftreten.

Basophile Punktierung. Als sicher degenerativer Natur sind Veränderungen in dem färberischen Verhalten der Zellen anzusehen, welche darin bestehen, daß bei Anwendung basischer Farbstoffe feinste punktförmige Körnchen zumeist in großer Menge in den Blutscheiben auftreten, so daß beispielsweise bei Anwendung von Methylenblau die diffus grünen Blutscheiben mit feinsten dunkelblauen Pünktchen besetzt erscheinen (Fig. 5). Diese Veränderung habe ich als „körnige Degeneration" bezeichnet, und in überaus zahlreichen Beobachtungen konstatiert, daß die feinen basophilen Körnchen in den roten Zellen ein sehr feines, sehr sicheres und sehr früh auftretendes Reagens auf protoplasma-schädigende Gifte sind, so daß m. E. diese körnige Degeneration ein sehr wertvolles frühes Symptom für ganz verschiedenartige Blutkörperchen schädigende Einwirkungen ist.

Die Darstellung dieser Körnchen ist eine sehr einfache. Es genügt eine Färbung des mit Alkohol fixierten Präparates mit alkalischem Methylenblau für 30 Sekunden mit reichlicher nachfolgender Wasserspülung, um die Körnchen deutlich zu färben, die indessen nur bei Ölimmersion und guter Beleuchtung zu finden sind.

Lebensdauer und Untergang der roten Blutzellen.

Die Lebensdauer der roten Zellen wird im allgemeinen auf 3—4 Wochen geschätzt, die Zellen finden alsdann in physiologischen Verhältnissen ihren Untergang nicht in der Zirkulation, sondern in erster

Linie in der Leber, ferner wahrscheinlich auch in der Milz und dem Knochenmarke.

Besonders durch die Untersuchungen von Quincke wissen wir, daß in den Leberzellen eine Umprägung des Hämoglobin der abgestorbenen Erythrocyten in Gallenfarbstoff stattfindet, wobei zu berücksichtigen ist, daß das Bilirubin höchstwahrscheinlich identisch ist mit dem eisenfreien Hämatoidin. Es wird also in der Leber eine eisenfreie Komponente des Hb zur Ausscheidung gebracht, und zwar steht die Gallenfarbstoffproduktion im direkten Verhältnis zur Quantität der absterbenden roten Blutzellen.

Das Eisen des Hb bleibt zunächst in der Leber deponiert und findet sich hier in den Leberzellen selbst, in den Endothelien der Kapillaren, vielleicht auch frei im Gefäßlumen, ferner in den sog. Kupfferschen Sternzellen, im Bindegewebe und den Gefäßscheiden.

Der normale Eisengehalt der Leber beträgt nach Quincke 80—200 mg auf 100 g Trockensubstanz.

Vermehrung des Eisengehaltes der Leber wird von Quincke als „Siderosis“ bezeichnet, und zwar muß man unterscheiden zwischen Eisenanhäufungen infolge medikamentöser Eisenresorption „Pharmakosiderosis“ (Naunyn) und „Hämosiderosis“ infolge vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen; sie spielt bei allen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall eine große Rolle und wird uns bei verschiedenen Kapiteln beschäftigen.

Außer in der Leber finden sich physiologisch in der Milz und dem Knochenmarke Eisendepots, und man nimmt an, daß alle diese Depots das Bildungsmaterial für junge Hämoglobinzellen enthalten.

Isotonie des Blutes.

Das Volumen der roten Blutzellen innerhalb des Plasma wird bedingt durch eine bestimmte molekuläre Konzentration des letzteren, welche auch bei starken Veränderungen der Blutmischung eine große Konstanz zeigt. Hamburger hat die, von H. de Vries und van t'Hoff gefundenen Gesetze des osmotischen Druckes in interessanten Versuchen auf physiologische und pathologische Verhältnisse beim Menschen übertragen und gefunden, daß diejenige Salzlösung, welche im Blute des Menschen, wie auch anderer Warmblüter, weder eine Quellung noch eine Schrumpfung hervorruft, welche also dem menschlichen Plasma „isotonisch“ ist, z. B. eine 0,9% NaCl-Lösung ist. Andere Salzlösungen verhalten sich isotonisch bei einer Konzentration, deren Molekulargewicht der erwähnten NaCl-Lösung entspricht. Es ist nach diesen Versuchen irrtümlich, die 0,6% NaCl-[illegible] als „physiologische“ zu bezeichnen, da diese Konzentrati[illegible] für das

Froschblut annähernd isotonisch ist, die Blutkörperchen des Menschen dagegen in dieser Lösung quellen. Lösungen von stärkerer Konzentration bezeichnet Hamburger als „hyperisotonische", solche von schwächerer Konzentration als „hypisotonische". Nach Hamburger sind die roten Blutkörperchen des zirkulierenden Blutes für Salze permeabel, und nach Versetzung defibrinierten Blutes mit isotonischen, hyperisotonischen und hypisotonischen Salz- und Zuckerlösungen findet eine Auswechslung von Bestandteilen in den Verhältnissen statt, daß die wasseranziehende Kraft weder der Blutkörperchen noch des Serum eine Änderung erfährt.

III. Kapitel.

Die Leukocyten.

Die Leukocyten des zirkulierenden gesunden menschlichen Blutes werden in ihren allgemeinen Erscheinungen von fast allen Untersuchern übereinstimmend nach dem Vorgange von Ehrlich beschrieben, indem man einzelne Gruppen nach der Größe der Zelle und des Kernes, nach der sonstigen Beschaffenheit des Zelleibes (homogen oder granuliert) und des Zellkernes, sowie nach dem färberischen Verhalten beider Hauptbestandteile unterscheidet, und zwar folgendermaßen:

1. Lymphocyten (Tfl. II). Zellen meist von der Größe eines roten Blutkörperchens (kleine Lymphocyten) mit einem verhältnismäßig großen Kerne, der häufig nur von einem schmalen, halbmondförmigen Protoplasmasaum umgeben ist, ferner größere Formen, bei denen das Protoplasma reichlicher entwickelt ist, große Lymphocyten.

Die Kriterien dieser Zellen sind folgende: Der Kern nimmt besonders bei den kleinen Formen den größten Teil der Zelle ein, er ist zumeist rund oder schwach eingebuchtet und färbt sich sehr intensiv mit allen basischen Farbstoffen. Diese Färbung ist nicht ganz so intensiv wie bei den gleich großen Erythroblastenkernen (s. Tfl. I), sie differenziert auch nicht wie bei diesen eine radiäre Struktur, sondern ein unregelmäßiges Netzwerk.

Das Protoplasma erscheint im nativen Präparate und bei den gewöhnlichen Färbungen homogen, es färbt sich basophil, verhält sich jedoch den verschiedenen Farbstoffen gegenüber sehr verschieden

(s. Tfl. II). Während es sich mit dem Methylgrün des Triacid gar nicht und mit Hämatoxylin fast gar nicht färbt, erhält man bei der Romanowski- und Giemsa-Färbung einen sehr ausgesprochenen blauen Ton, und diese Färbungen eignen sich daher in erster Linie zum Studium dieser Zellen.

Man hielt bis vor kurzem ganz allgemein diese Zellen für homogen, bis Michaelis und Wolff bei Azurfärbungen violette Körner — azurophile Granulationen — in einem ziemlich hohen Prozentsatze der Lymphocyten fanden, ferner sieht man bei Methylenblaufärbung auch ganz unzweifelhafte basophile Granula in Lymphocyten, und nicht selten erscheint der schmale Protoplasmasaum vollständig fein granuliert.

2. Neutrophil granulierte Zellen mit polymorphem Kerne (polynukleäre neutrophile Leukocyten). Diese Zellform zeichnet sich durch ihre verhältnismäßig erhebliche Größe aus, indem sie fast doppelt so groß wie ein rotes Blutkörperchen ist. Ihr Protoplasma zeigt eine dichte, äußerst feine Granulation, deren Dichtigkeit meist in der Peripherie stärker erscheint, als in der Nähe des Kernes. Unterschiede in der Dichtigkeit der Granulation kommen in jedem Präparate bei den verschiedenen Typen dieser Zellform vor. Häufig erscheinen die Zellen mit einfacher Kernbildung weniger dicht granuliert, als die mit vielfach geteiltem Kerne.

Die Färbung dieser Granula wurde früher, als man sich vorzugsweise des Triacid bediente, für neutrophil gehalten und danach die Nomenklatur geschaffen. Späterhin fand man, daß basophile feinste Granula ebenfalls in diesen Zellen auftreten können, und tatsächlich finden sich z. B. bei isolierter Methylenblaufärbung (s. Tfl. II) in sehr vielen dieser Zellen auch basophile Körner. Es ist aber ferner von Wichtigkeit, daß bei Anwendung gewisser Mischungen, z. B. des May-Grünwaldschen eosinsauren Methylenblau, diese Granula den gleichen roten Farbton wie die oxyphilen Granula der sog. eosinophilen Zellen zeigen, von denen sie sich alsdann nur durch ihr feineres Korn unterscheiden. Es scheint nach neueren Untersuchungen, daß nur die feinen Granulationen der weiter unten zu besprechenden einkernigen Vorstufen, der neutrophilen Myelocyten, wirklich ausgesprochene Neutrophilie zeigen, daß die reifen Formen dieser Gattung dagegen schwache Oxyphilie zeigen, so daß, wenn man hierzu noch das Auftreten basophiler Granula rechnet, eine wirklich einheitliche spezifische Affinität dieser Zellgranula nicht vorhanden ist.

Auch die Größe der Granula schwankt zwischen allerfeinsten und gröberen Körnern.

Der Kern dieser Zellen zeigt bei fixierten und gefärbten Präparaten die verschiedensten Übergänge von einfachen schmalen gebogenen Stabformen zu hufeisenförmigen, kleeblattförmigen oder ähnlich gestal-

teten Figuren, bei welchen die einzelnen Bälkchen meist durch ganz feine Brücken miteinander verbunden sind, öfters aber auch ganz voneinander isoliert erscheinen. Man bezeichnet die Zellen daher als polynukleär oder polymorphkernig. Die Kernsubstanz färbt sich intensiv mit allen basischen Farbstoffen und läßt ein unregelmäßiges streifiges Gefüge der einzelnen Bälkchen erkennen.

3. Grob granulierte Zellen mit polymorphen oder mehreren Kernen (polynukleäre oxyphile Zellen), **eosinophile Leukocyten.** Diese Zellen sind etwa von der Größe der vorigen, ihr Protoplasma ist erfüllt von auffällig groben, im frischen Präparate stark lichtbrechenden Granulationen, die eine spezifische Affinität zu sauren Farbstoffen haben, sich also oxyphil oder eosinophil färben. Sie enthalten meist 2—3 Kerne von unregelmäßiger Größe, die sich mit basischen Stoffen intensiv färben.

4. Übergangsformen. Außer den erwähnten scharf charakterisierten drei Leukocytenformen finden sich weitere Typen, der Zahl nach selbst bei Gesunden ziemlich stark schwankend, welche folgende Merkmale aufweisen:

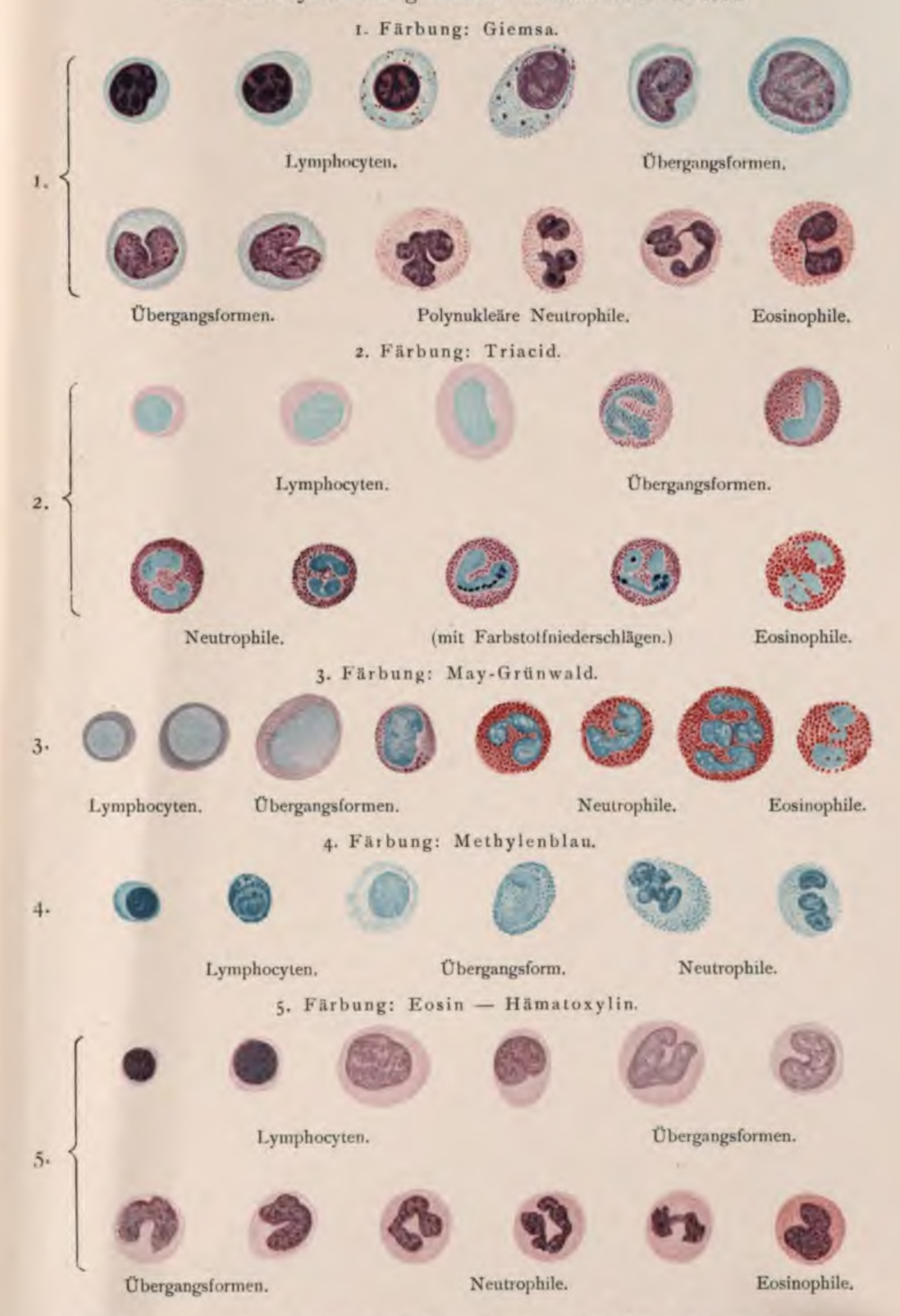
Ihre Größe entspricht in der Mehrzahl der der mehrkernigen Zellen und übertrifft häufig die letzteren. Ihr Protoplasma färbt sich basophil und zeigt ein verschiedenes Verhalten, es erscheint im nativen Präparate bei gewöhnlichen Vergrößerungen homogen, ebenso bei Triacidfärbung. Bei isolierter Methylenblaufärbung sieht man alle Übergänge von beginnender wolkiger, d. h. flächenhafter Differenzierung zum Auftreten verschieden großer und verschieden reichlicher Granula. Die Granula, welche sich zum Teil basophil, zum Teil wie in den Lymphocyten azurophil färben, nehmen bei gut gelungenen Giemsa-Färbungen, sobald sie die Zelle reichlicher anfüllen, einen ähnlichen, sehr schwachen Farbton an, wie die neutrophilen Granula (Tfl. II).

Der Kern dieser Zellen zeigt alle Übergänge von einer großen rundlichen Form mit beginnender Einbuchtung (Zwerchsackform) zur gelappten und Hufeisenform. Während die rundlichen Formen sich nur sehr schwach mit basischen Farbstoffen tingieren, wird die Färbung bei den weiter differenzierten Formen intensiver und nähert sich allmählich der Färbung der polymorphen Zellkerne.

Betrachtet man die Differenzierung des Protoplasma und den Kern dieser Zellen im Zusammenhange, so ergibt sich eine kontinuierliche Entwicklung, an deren Spitze eine große basophile Zelle mit großem bläschenförmigen Kerne steht. Weiterhin treten im Protoplasma flächenhafte und auch körnige Differenzierungen auf, während gleichzeitig der Kern eine gebuchtete und lappige Struktur annimmt, welche sich allmählich der Hufeisenform nähert, während gleichzeitig

Tafel II.

Die Leukocyten des gesunden menschlichen Blutes.



W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arnd

das Protoplasma sich immer dichter mit feinen Granulis anfüllt. Ob man die große basophile Ausgangsform dieser Entwicklungsreihe noch als „großen Lymphocyt" (Pappenheim) oder als „Lymphoidzelle" (Michaelis und Wolff) bezeichnet, scheint mir nicht so wichtig zu sein, als die Tatsache, daß alle diese beschriebenen Formen eine kontinuierliche Entwicklung der einkernigen basophilen in die polymorphkernige granulierte Leukocytenform darstellen.

Der Name „Übergangsform" für diese Zellen, welchen Ehrlich allerdings in anderem Sinne eingeführt hat, scheint mir auch nach den neueren Untersuchungsergebnissen der passendste für diese Zellformen, und man könnte für feinere Unterscheidungen die erstgenannten Formen mit wenig differenziertem Kerne und beginnender Protoplasmadifferenzierung, die bei den gebräuchlichen Färbungen homogen erscheinen, als „Übergangsformen I. Ordnung", von den Formen mit stark gelapptem Kerne und beginnender Granulabildung als „Übergangsformen II. Ordnung" trennen. Diese Trennung würde lediglich histologische Gesichtspunkte berücksichtigen, ein klinisches Interesse dürfte sie kaum haben.

5. Atypische Formen. Ganz vereinzelt findet man auch im gesunden Blute Typen von Leukocyten, welche keinen der geschilderten normalen Formen entsprechen. Es handelt sich hierbei mit größter Wahrscheinlichkeit um aberrierte Typen der leukocytären Vorstufen aus dem Knochenmarke, welche in unreifem Zustande in die Zirkulation gelangt sind. Wie wir schon oben sahen, kommen derartige Typen besonders im ersten Kindesalter, wo die Markfunktion infolge des starken Wachstumsbedürfnisses unzweifelhaft sehr gesteigert ist, häufiger zur Beobachtung. Beim Erwachsenen ist es am richtigsten, diese seltenen Findlinge als „atypische" oder „unreife Markformen" zu registrieren.

Zahlenverhältnisse der Leukocyten.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei den verschiedenen Individuen und auch bei ein und demselben Individuum in den verschiedenen Tageszeiten ziemlich beträchtlich. Demgemäß sind die mittleren Durchschnittszahlen für gesunde Verhältnisse recht verschieden, und eine von Rieder zusammengestellte Übersicht der Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren seit Welcker und Moleschott ergibt, daß man für den Erwachsenen 5000—10000 farblose Zellen im Kubikmillimeter rechnen kann. Das Mittel bei Rieders Untersuchungen betrug 7680. Das Verhältnis der farblosen zu den roten Zellen beträgt demgemäß, wenn man den Durchschnittswert der ersteren zu 7500 rechnet: 1:666.

Verhältnis der verschiedenen Leukocytenformen zueinander. Auch unter gesundhaften Verhältnissen schwankt das Verhältnis besonders der Lymphocyten zu den polymorphkernigen Zellen ziemlich beträchtlich, doch kann man zunächst so viel mit Sicherheit festhalten, daß die neutrophilen Formen das weitaus größte Kontingent im gesunden Blute bilden, so daß die anderen Formen erheblich ihnen gegenüber zurückstehen. Dieser Tatsache hat man durch Zählungen einen ziffermäßigen Ausdruck zu geben versucht, und Ehrlich und Einhorn fanden dabei, daß die Neutrophilen ca. 65—70%, die Lymphocyten ca. 25% und die Übergangs- und eosinophilen Formen zusammen ca. 5—10% betragen.

Gräber fand im Mittel 25% Lymphocyten und Rieder bei Gesunden 27—30% an mononukleären Formen. Über die Spärlichkeit der eosinophilen Zellen herrscht allgemeine Übereinstimmung, und Zappert, welcher allein dieser Zellform eine 82 Seiten umfassende Abhandlung gewidmet hat, konstatiert bei Gesunden 55—784 eosinophile Zellen im Kubikmillimeter, d. h. 0,67—11%.

Im Kindesalter, speziell im ersten Lebensjahre ist die Zahl der farblosen einkernigen Blutkörperchen im ganzen vermehrt und die jungen Formen im Verhältnis zu den älteren reifen polynukleären Formen vermehrt, so daß erstere etwa 50—66%, die letzteren 28—40% betragen.

Die Herkunft der Leukocyten.

1. Die Lymphocyten stammen in erster Linie aus dem gesamten lymphatischen Apparate des Körpers. Sie entstehen also nicht, wie man früher annahm, lediglich in den Lymphdrüsen, sondern ebenfalls in all den verschiedenen follikullären Apparaten der Organe, die sich besonders im Verdauungskanal so zahlreich finden, angefangen von den Tonsillen bis zu den solitären und Peyerschen Drüsen des Darmes. In gleicher Weise funktionieren auch die Follikel der Milz. Die Lymphocyten entstehen in den Keimzentren des lymphoiden Gewebes durch Mitose großer Zellen und gelangen zum Teil durch Ausschwemmung, also passiv in den die Lymphdrüsen durchspülenden Strom der Lymphe und werden schließlich durch den Ductus thoracicus in das Venenblut entleert.

Außerdem werden Lymphocyten aber auch im Knochenmarke produziert, wo sie aus einer größeren basophilen einkernigen Jugendform entstehen. Ihre Entstehung ist demnach nicht auf das lymphatische System beschränkt und ihre Vermehrung im zirkulierenden Blute läßt nicht bloß an eine vermehrte Ausschwemmung aus den Lymphwegen denken.

Die wichtigste und lebhaftest diskutierte Frage ist die, ob die Lymphocyten völlig abgeschlossene, nicht weiter entwicklungsfähige Zellformen sind (Ehrlich), oder ob sie zu mehrkernigen Zellen ausreifen können. Es soll hier nur in Kürze erwähnt werden, daß die vitalen Eigenschaften der Lymphocyten, soweit man das bis jetzt beurteilen kann, nicht prinzipiell, sondern nur graduell von denen der Neutrophilen und anderen mehrkernigen Formen unterschieden sind. Sie besitzen ebenfalls aktive Beweglichkeit, wie die mehrkernigen und können sich durch Vergrößerung des Protoplasma, durch fortschreitende Granulierung des letzteren, durch Einbuchtung des Kernes und weitere Formation desselben bis zur reifen polymorphkernigen granulierten Form entwickeln. Die Abbildungen in Tafel II zeigen diesen Entwicklungsgang in deutlicher Weise.

Vom rein histologischen Standpunkt wird diese Entwicklungsfrage sicher noch lange diskutiert werden, vom physiologisch-klinischen Standpunkte aber ist es klar, daß die unablässige Produktion so enormer Zellmassen, wie der Lymphocyten, nicht, wie Ehrlich annimmt, den Zweck haben kann, entwicklungsunfähige Zellen in das Blut zu senden, sondern nach meiner Auffassung üben diese Zellen, solange sie im Stadium der kleinen Lymphocyten verharren, wo der Kern die Hauptmasse der ganzen Zelle ausmacht, bestimmte Funktionen aus, die man als „Kernfunktionen" bezeichnen muß, während bei der weiteren Entwicklung des Protoplasma dieses andere Funktionen übernimmt, die wir weiterhin kennen lernen werden — „Protoplasmafunktionen". Sicher bleibt ein Teil der zirkulierenden kleinen Lymphocyten auf dieser Stufe stehen und dient nur zu Kernfunktionen (z. B. bei der Verdauung), sowie als eine entwicklungsfähige Reserve, während ein anderer Teil, je nach den Bedürfnissen des Organismus, sich zu polynukleären Zellen weiter entwickelt.

2. Die polynukleären neutrophilen Zellen stammen unter physiologischen Verhältnissen zum Teil aus dem Knochenmarke. Hier finden sich jederzeit große Mengen von mononukleären Zellen mit neutrophiler Körnung, deren Kern rund, eingebuchtet oder gelappt, stets aber viel chromatinärmer ist, als bei den polynukleären, während die Granulationen meist feiner und noch dichter erscheinen, als bei letzteren (Tfl. III, Fig. 3).

Diese einkernigen neutrophilen Vorstufen werden jetzt allgemein nach Ehrlich „Myelocyten" genannt, sie entstehen ihrerseits aus granulationsfreien Markzellen, die man neuerdings allgemein als „Stammzellen" bezeichnet.

Diese große Zellform (Fig. 4 in der Mitte) präsentiert sich meist mit einem schwach basophilen Protoplasma, das selbst in lebensfrisch

gewonnenem Präparate äußerst fragil erscheint, daher trotz seiner Homogenität oft zerklüftet aussieht, keine so scharfen Ränder besitzt, wie andere Zellen, der Kern ist äußerst blaß und chromatinarm.

Als zweiten Modus haben wir die Reifung einkerniger lymphocytärer Zellen zu polynukleären Neutrophilen kennen gelernt.

Drittens können diese Zellen bei pathologisch gesteigerten Anforderungen auch in der Milz und den Lymphdrüsen gebildet werden.

Man findet bei verschiedenen Infektionskrankheiten und bei anämischen Zuständen Gewebselemente in die Milz eingesprengt, welche in ihrem ganzen Bau durchaus den Knochenmarkselementen ähnlich sehen, die als Vorstufen der farblosen Blutzellen anzusehen sind. Derartige Beobachtungen von sogenanntem myeloiden Gewebe in der Milz sind dahin gedeutet worden, daß in der Milz unter gewissen Umständen eine erhöhte Produktion der polynukleären, neutrophilen Blutleukocyten aus einer neugebildeten Matrix entsteht. Wie diese Matrix selbst in ihrer Entstehung zu deuten ist, ob sie als Metaplasie des normalen Milzgewebes oder als metastatische Einschwemmung aus dem Knochenmark zu deuten ist, kann vorläufig dahingestellt bleiben.

Auch in den Lymphdrüsen kommen nach Flemming zahlreiche große polymorphkernige Zellen im Gewebe der Kapseln und Trabekel, nur vereinzelt in den Keimzentren vor, deren Ursprung nach Neumann mit Wahrscheinlichkeit in dem Lymphdrüsengewebe zu suchen ist.

3. Die eosinophilen Zellen zeigen in ihrer Entstehung ähnliche Verhältnisse wie die Neutrophilen, indem sie ebenfalls aus dem Marke, ferner durch Übergänge aus anderen Blutzellen, außerdem aber auch aus der Milz und den lymphatischen Apparaten stammen können.

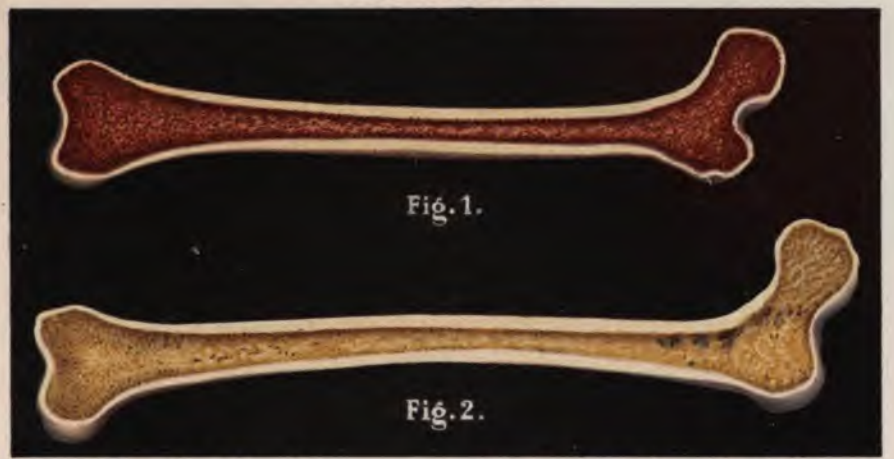
Auch diese Zellen entwickeln sich im Marke aus einkernigen Vorstufen, den eosinophilen Myelocyten, und diese wiederum entstehen zum Teil aus basophil granulierten Myelocyten (sog. Mastzellen) derartig, daß die Basophilie dieser Granula in Oxyphilie übergeht, ein Vorgang, den man auch bei der Entwicklung der Erythrocyten beobachtet und als „Metachromasie" bezeichnet.

Die vitalen Eigenschaften der Leukocyten.

Gegenüber den histologischen und histogenetischen Forschungen an den Leukocyten sind die Lebensäußerungen dieser Zellen recht spärlich studiert worden, was um so auffälliger ist, als doch gerade für die Klinik nicht das morphologische Bild dieser Zellen, sondern ihre Bedeutung im gesunden und kranken Organismus das Endziel der Studien bilden muß.

Tafel III.

Knochenmark.



1. Rotes lymphoides Mark. 2. Fettmark mit einzelnen roten Inseln.

Fig. 3. Fig. 4.

Leukocyten des gesunden menschlichen Knochenmarkes.

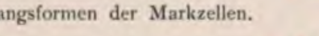
Neutrophile, eosinophile, basophile granulierte Einkernige. Homogene Einkernige In der Mitte: Stammzelle.





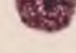


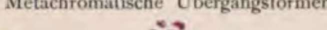




Übergangsformen der Markzellen. Kernteilungen.

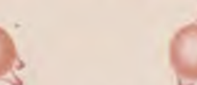




Metachromatische Übergangsformen. Freie Kerne.





Blutplättchen-Bildungen.
Obere Reihe: Austritt chromatinhaltiger Plättchen.
Untere Reihe: Erythrocyten-Abschnürung (nach Arnold).

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Zunächst muß man sich vergegenwärtigen, daß **die Gesamtmenge der Leukocyten im Blute** eines Erwachsenen etwa 25000 Millionen beträgt, und daß diese Zellmasse, an einer Stelle zusammengefaßt und die einzelne Zelle als Kugel von 10 μ Durchmesser genommen, ein ganz stattliches Organ ausmachen würde, etwa von der Größe einer Schilddrüse, wobei zu berücksichtigen ist, daß durch rasche Vermehrung der Zellen diese Masse oft in kurzer Zeit auf das Doppelte steigen kann. Daß dieses Organ auch im ganz gesunden Organismus lediglich eine Reserve zum Schutze gegen fremde Eindringlinge darstellen soll, ist von vornherein recht unwahrscheinlich, vielmehr deuten zahlreiche Anzeichen darauf hin, daß ihre physiologische Funktion eine weit umfangreichere ist.

Als **Funktionen der Leukocyten** sind anzusehen:

1. **Die Bewegungsphänomene** an den weißen Blutkörperchen, welche im Ausstrecken und Einziehen von Protoplasmafortsätzen, sog. amöboiden Bewegungen, bestehen, mittels deren dieselben aktive Beweglichkeit besitzen und imstande sind, aus den Kapillaren in die umgebenden Gewebe zu emigrieren. Beim Betrachten des Kreislaufes in den Mesenterialgefäßen eines Frosches sieht man unter dem Mikroskop bei Anwendung von Reizmitteln ein Anhaften der Leukocyten an der inneren Gefäßwand, worauf dieselben Protoplasmafortsätze durch die Gefäßwand hindurchsenden, darauf ihren ganzen Leib hindurchzwängen, bis sie außerhalb der Gefäßwand angelangt sind und sich hier eventuell weiter durch amöboide Bewegungen fortschieben.

Bezüglich der aktiven Lokomotion der einzelnen Leukocytenformen ist bereits erwähnt worden, daß nicht nur die mehrkernigen Formen, sondern auch die Lymphocyten beweglich und sogar emigrationsfähig sind.

2. **Als Phagocytose** bezeichnet Metschnikoff die Fähigkeit der Leukocyten, durch die geschilderten amöboiden Bewegungen und durch Ausstrecken von Pseudopodien Fremdkörper verschiedenster Art in sich aufzunehmen und in irgend ein Organ teils zur Deponierung, teils zur Sekretion fortzuschaffen. Sie sind also bei dieser Tätigkeit nicht allein Rezipienten, sondern auch Transporteure für die Fremdkörper.

Nach Metschnikoff sind es niemals die kleinen Lymphocyten mit wenig Protoplasma, welche Phagocytose ausüben können, er nimmt vielmehr ebenso, wie es oben (S. 31) geschildert wurde, eine Entwicklung der Lymphocyten an und gibt an, „erst, wenn sie älter werden, wenn um ihren chromatinreichen Kern sich eine Protoplasmaschicht bildet, erst dann sind die Lymphocyten in der Lage, Fremdkörper zu verschlingen“. Er nennt diese großen einkernigen Formen, welche teils mit unsern großen Lymphocyten, teils mit den Übergangsformen identisch sind: „Hämomakrophagen“ oder „Lymphomakrophagen“. Die polymorphkernigen Leukocyten, sowohl die neutrophilen, wie die

eosinophilen, sind nach Metschnikoff ebenfalls Phagocyten und werden von ihm als „Mikrophagen" zusammengefaßt. Die Makrophagen üben ihre Tätigkeit nicht nur im Blute, sondern auch in den stabilen Organen, z. B. in der Milz, aus.

Die beiden Gruppen der Phagocyten sind nicht nur morphologisch verschieden, sondern zeigen auch physiologische Differenzen, sie besitzen alle nach Metschnikoff „amöboide Bewegungen, welche ihnen entweder völlige Bewegungsfreiheit oder nur das Ausstrecken von Protoplasmafortsätzen gestattet. Diese Bewegungen sind von einer hohen, bei beiden Gruppen oft verschiedenen Sensibilität abhängig. Neben der Bewegungssensibilität besitzen die Phagocyten eine Art von Geschmack oder Chemotaxis, welche ihnen ermöglicht, die chemische Zusammensetzung der Substanzen, mit welchen sie in Berührung kommen, zu erkennen".

3. **Oxydierende Fähigkeiten** sind für die Eiterkörperchen länger bekannt, und ebenso bewirken die Leukocyten des Blutes und Knochenmarkes eine Blaufärbung der Guajaktinktur. Diese Eigenschaft sollte nur den granulierten Zellen, nicht aber den Lymphocyten zukommen, eine Differenz, die für eine funktionelle Trennung der beiden Gruppen sprechen sollte.

Nach neueren Untersuchungen bläuen auch die großen Lymphocyten die Guajaktinktur, anscheinend nur nicht die ganz kleinen Formen, so daß also hier keine Verschiedenartigkeit, sondern nur ein quantitatives Fortschreiten der Funktion bei zunehmender Entwicklung vorhanden ist.

4. **Reduzierende Eigenschaften** der Leukocyten äußern sich gegenüber Farbstoffen, wie Methylenblau, Berlinerblau u. a., welche in den lebenden Leukocyten durch Reduktion farblos werden, beim Absterben an der Luft durch Sauerstoffaufnahme wieder hervortreten.

5. **Resorbierende Fähigkeiten** gegenüber gelösten chemischen Stoffen verschiedenster Art spielen unzweifelhaft bei der Tätigkeit der Leukocyten eine hochwichtige Rolle. Nach Metschnikoff sind sie fähig, die Toxine von Bakterien, z. B. von Cholera- und Tetanusbazillen, aufzunehmen, ferner nach anderen Autoren Medikamente in gelöster Form, wie Eisensaccharat, salizylsaures Natron, Bleiazetat, Sublimat, Jod, Strychnin und Atropin.

6. Nach den neueren Untersuchungen von Arnold und Hesse ist die Tätigkeit der Leukocyten mit der Resorption oder Absorption chemischer Stoffe, sowie mit ihrem Transport nach den verschiedenen Organen nicht erschöpft, sondern diese Autoren nehmen auch **eine assimilierende Tätigkeit** der Zellen gegenüber den aufgenommenen Stoffen an. Nach Arnold verhält sich z. B. das Eisen folgendermaßen: erstens können Eisenkörner als solche aufgenommen und in den Leukocyten erhalten bleiben, oder zur Lösung gelangen und wieder ausgefällt werden. Zweitens kann Eisen gelöst aufgenommen und in den Leukocyten ausgefällt werden, und drittens kann es von den Plasmosomen gebunden und synthetisch in eisenführende

Granula umgesetzt werden. Nach Arnold findet sich Fe-Reaktion hauptsächlich an eosinophilen Zellen.

Ebenso kann das Fett zwischen den Strukturelementen der Zellen phagocytotisch aufgenommen oder in Granulis, welche aus Plasmosomenumwandlung entstanden sind, synthetisch aufgebaut sein.

Jacques Charles weist anderseits darauf hin, daß die Leukocyten sehr reich an Nuklein sind, und daß diese Substanz innerhalb der Zellen organische und metallische Verbindungen einzugehen vermag, und man könnte annehmen, daß die Nukleinsäure der Leukocytenkerne besondere chemische Funktionen erfüllt, und daß damit auch die Lymphocyten in dem Stadium der Kleinheit, wo das Protoplasma sehr gering entwickelt ist, der Kern dagegen fast die ganze Zelle ausmacht, dank ihrem Reichtum an Nukleinsäure besondere Funktionen ausführen — Kernfunktionen, deren Bestehen schon oben (S. 31) aus gewissen morphologischen Erscheinungen gefolgert wurde.

7. **Von Fermentwirkungen** sind an den Leukocyten folgende mit mehr oder minder großer Sicherheit festgestellt:

a) Das Fibrinferment (Plasmase) ist seit Alex. Schmidt bekannt. Es wird beim Zerfall von Leukocyten frei und verbindet sich mit den Fibrinogen, um das Blutgerinnsel zu bilden.

b) Proteolytisches Ferment ist bereits 1891 von Leber bei Untersuchung über die Wirkung aseptischen Eiters gefunden worden. Die Leukocyten des Eiters sind bei Temperaturen von 25° C. imstande, koaguliertes Fibrin zu verdauen, außerdem verflüssigen sie auch die Gelatine. Neuerdings ist dieselbe Wirkung auch bei den Blutleukocyten durch Aussaat auf feste Gelatine- und andere Nährböden festgestellt worden.

c) Fettspaltendes Ferment, Lipase,

d) Amylolytisches Ferment, Amylase,

e) Casease.

Ob die Leukocyten selbst die Fermente produzieren oder sie nur transportieren, ist noch zu entscheiden.

8. **Bei der Eiweissresorption** spielen die Leukocyten eine wichtige Rolle, wie sich aus den Beobachtungen bei der Verdauungsleukocytose ergibt.

Bekannt ist, daß die Leukocyten durch die Nahrungsaufnahme in erhöhtem Maße in Anspruch genommen werden, und es ist von großem Interesse, zu sehen, wie diese ihre Tätigkeit hierbei gedeutet wird. Um aus dieser viel diskutierten Frage nur die beiden wichtigsten Ansichten hervorzuheben, so erwähne ich, daß vor einer Reihe von Jahren Hofmeister und Pohl, gestützt auf histologische Untersuchungen der verdauenden Darmschleimhaut, die Auffassung vertraten, daß sich die Leukocyten während der Verdauung mit den Eiweißstoffen der Nahrung belüden und dieselben an die Gewebe ablieferten. Im

Gegensatz hierzu leugnen andere Autoren, wie Burian und Schur, diese Tätigkeit und nehmen an, daß bei der Verdauung durch die Leukocytose nur ein Schutz gegen giftige Abkömmlinge der Eiweißumwandlung, z. B. Albumosen, bewirkt wird. Bei genauer Überlegung sieht man aber, daß diese letztere Auffassung gar keinen wirklichen Gegensatz zu der ersteren bildet, sondern höchstens die quantitativen Verhältnisse betrifft, denn wenn die Leukocyten gewisse Produkte der Eiweißverdauung, wie Albumosen, unschädlich machen sollen, so mißt man ihnen implicite ebenfalls eine Rolle bei der Eiweißresorption, und zwar eine sehr wichtige, bei, indem die Zellen hiernach befähigt sein müssen, Spaltungsprodukte des Eiweißes zu resorbieren und entweder weiter abzubauen oder in Eiweiß zurückzuverwandeln, da sonst der Zweck der Resorption dieser Gifte unverständlich wäre. Man mag also diese Frage von diesem oder jenem Standpunkt beantworten, immer ergibt sich, daß die Leukocytose während der Verdauung auf eine Eiweiß resorbierende, assimilierende und transportierende Tätigkeit hindeutet.

9. Glykogen kommt extrazellulär im gesunden Blute vor und ist durch Behandlung des getrockneten Blutpräparates mit einer Jodlösung leicht nachweisbar. Es besteht zum Teil aus Körnchen, welche aus den Leukocyten ausgetreten oder bei deren Zerfall frei geworden sind, zum Teil liegt es in den Blutplättchen.

Die neutrophilen Zellen zeigen die Reaktion am häufigsten, weniger häufig die Lymphocyten, ausnahmsweise die Übergangsformen und Eosinophilen. Die Leukocyten im Knochenmarke und in der Milz zeigen die Reaktion ebenso.

10. Die Tätigkeit der Leukocyten ausserhalb der Blutgefässe ist eine sehr vielseitige, sie beladen sich mit Zerfallsprodukten der Körperzellen, besonders auch der roten Blutkörperchen, z. B. in der Milz oder in entzündlichen Herden oder bei Hämorrhagien in den Geweben, bei fettigem Zerfall von Gewebsteilen usw.

Es scheint, daß somit die Leukocyten fähig sind, die allerverschiedensten Bestandteile der Körpersubstanzen in sich aufzunehmen. Wie weit sie diesen Substanzen gegenüber nur als Transporteure dienen und wie weit sie fähig sind, dieselben intrazellulär zu verändern und zu assimilieren, ist erst für wenig Substanzen, wie Eisen und Fett, bekannt, im übrigen liegt hier noch ein weites Gebiet für zukünftige Forschungen brach.

Metschnikoff spricht den Makrophagen verdauende Eigenschaften zu und bezieht diese auf Fermentwirkungen, welche es als „Makrocytase“ bezeichnet.

11. Die antitoxischen Sekretionen der Leukocyten sind nach Ansicht mancher Autoren die wichtigsten oder wohl gar einzigen Funktionen der Leukocyten. Speziell ist es eine Konsequenz der Ehrlichschen Lehre, daß die Granula der mehrkernigen Leukocyten spezifische Sekretionsprodukte sind, bestimmt zur Neutralisierung der giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien.

Diese Sekretionen werden von Buchner, Bordet, Ehrlich, Morgenroth und Metschnikoff für Fermente gehalten, welche vielleicht von den lebenden Leukocyten in das Plasma sezerniert oder wahrscheinlicher durch den Zerfall der Leukocyten im Plasma frei werden.

Aus den vorhergehenden Darlegungen geht hervor, daß, so wichtig auch diese sezernierende Rolle der granulierten Zellen ist, sie doch keinesfalls die einzige Funktion dieser Zellen darstellt.

12. Die plastische Tätigkeit der Leukocyten, welche beim Aufbau der Gewebe nach Läsionen in Frage kommt, kann hier nicht näher erörtert werden, sie gehört in das Gebiet der speziellen pathologischen Histologie.

Leukocytose. Hypoleukocytose.

Unter Leukocytose versteht man eine Vermehrung der Leukocyten über die normale Zahl hinaus, welche transitorisch bei Gesunden und als symptomatische Erscheinung bei vielen Krankheiten auftritt. Bei der Vielseitigkeit der Funktionen der Leukocyten kann es nicht überraschen, daß das Symptom der Leukocytose ein sehr häufiges ist, da dasselbe lediglich der Ausdruck einer gesteigerten Inanspruchnahme der Leukocyten durch verschiedenartige vitale Vorgänge im Organismus ist. Nachdem wir gesehen haben, daß die Leukocyten nicht lediglich Schutzorgane gegen eingedrungene Bakterien sind, daß vielmehr ihre Tätigkeit als resorbierende, transportierende und assimilierende Organe eine ungemein vielseitige ist, darf man nicht jede Leukocytose auf einen krankhaften Prozeß oder direkt auf eine Infektion beziehen, sondern die alltägliche Tätigkeit dieser Zellen bei der Nahrungsresorption zeigt, daß auch innerhalb der physiologischen Grenzen Leukocytosen auftreten können.

Der Nachweis einer wirklichen Leukocytenvermehrung ist nicht so einfach mechanisch zu führen, wie dies von den Autoren a priori angenommen wird, welche die Leukocytologie lediglich vom praktisch-diagnostischen Standpunkte aus betreiben. Folgende Punkte sind hierbei zu berücksichtigen:

Erstens sind weder die Mischpipette noch die Zählkammer als wirklich exakte physikalische Meßapparate anzusehen, sie sind in der Kapazität ihrer abgemessenen Innenräume abhängig von der Außentemperatur und dem Luftdruck, welche für gewöhnlich gänzlich vernachlässigt werden. Es kommt hinzu die individuelle Geschicklichkeit des Untersuchers, weil bei den geringsten Fehlern im Ansaugen des Blutes und der Mischflüssigkeit über die markierten Punkte hinaus, außerordentliche Fehler in den Zahlen entstehen können.

Zweitens ist schon von Alex. Schmidt darauf hingewiesen worden, daß bei jedem Blutaustritte aus den Gefäßen alsbald eine gewisse Zahl von Leukocyten zugrunde geht, mithin der Zählung entgeht, und dieser Fehler wird unzweifelhaft gesteigert, wenn das Blut zur Leukocytenzählung in Essigsäurelösungen verdünnt wird, welche die roten Zellen auflösen und in der Mischpipette mit dem

Glaskügelchen kräftig geschüttelt wird. Ob und wie viele Leukocyten hierbei ebenfalls aufgelöst werden, entzieht sich im Einzelfalle der Beurteilung, vermutlich werden besonders die jugendlichen, einkernigen Formen hierbei in erster Linie geschädigt.

Drittens und am wichtigsten ist die Frage, ob die gefundenen Leukocytenvermehrungen im gegebenen Falle, auch bei Vermeidung der erstgenannten beiden Fehlerquellen, als wirkliche Leukocytosen, d. h. absolute Vermehrungen der Leukocyten in der Zirkulation aufzufassen sind.

Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß bei kurzen Kälteeinwirkungen, aber auch bei Wärmewirkungen auf den Gesamtkörper Vermehrungen der Leukocyten im Kapillarblut nachzuweisen sind. Ähnliches wird nach kurzen körperlichen Anstrengungen, nach kurzen gewaltsamen Eingriffen bei Tieren, z. B. brüsker Fesselung, Nackenschlägen, berichtet. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Leukocyten in den verschiedenen Hautgebieten verschieden zahlreich sind, und Joh. Müller macht darauf aufmerksam, daß schon ein Hoch- oder Tiefhalten der Hände, höhere oder tiefere Temperatur der Haut die Zahl der roten und weißen Blutzellen verändert.

Diese momentan auftretenden und nach kurzer Frist verschwindenden Leukocytenvermehrungen sind sicher nicht als absolute Vermehrungen anzusehen, sondern durch die Annahme zu erklären, welche bereits vor Jahren von Rieder, allerdings irrtümlich generaliter für alle Leukocytosen vertreten wurde, und dahin ging, daß hierbei nur eine unbedeutende Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten eintrete, daß aber eine abnorme Verteilung in den Gefäßen zugunsten der Peripherie stattfinde, welche das Bild der Leukocytenvermehrung hervorrufe.

Tatsächlich hat neuerdings Becker bei vergleichenden Blutzählungen im venösen und kapillaren Gebiete gefunden, daß die nach Kälteeinwirkung auftretende Leukocytose nur auf einer Anhäufung der Leukocyten im kapillaren Gebiete durch Randschichtenbildung infolge der Kälteeinwirkung beruht.

Gegenüber diesen „scheinbaren Leukocytosen" ist eine wirkliche Leukocytenvermehrung zurückzuführen: erstens auf eine vermehrte Ausschwemmung von Lymphocyten aus den lymphatischen Apparaten infolge stärkerer Reizung dieser Organe, zweitens nimmt man eine chemotaktische Wirkung auf die blutbildenden Organe, speziell das Knochenmark beim Zirkulieren chemisch differenter Stoffe in der Blutbahn an, wodurch die Leukocyten des Markes vermehrt in die Blutbahn gelangen, drittens können Leukocyten anscheinend auch in anderen Organen resp. Geweben bei entzündlichen Prozessen gebildet und in die Blutbahn eingeführt werden, wie man dies bereits seit langem für die eosinophilen Zellen in der Respirationsschleimhaut beim Asthma bronchiale annimmt.

Als physiologische Leukocytosen hat man die Verdauungsleukocytose und die Leukocytose in der ersten Lebenszeit anzusehen, dagegen sind die Leukocytosen in der Schwangerschaft und im Puerperium nur „scheinbare" Leukocytosen. Pathologische Leukocytosen findet man nach Blutungen, bei Entzündungen, vielen fieberhaften Infektionskrankheiten und bei verschiedenartigen Erkrankungen,

die mit Reizungen oder Entzündungen oder Tumoren der leukocytenbildenden Organe verlaufen.

Drei Formen der Leukocytose können nach der prävalierenden Zellart unterschieden werden:

1. **Die neutrophile Leukocytose** ist die weitaus häufigste Form, sie ist sozusagen die Leukocytose *κατ' ἐξοχήν*, dadurch charakterisiert, daß die neutrophilen Zellen die größte Mehrzahl der vermehrten Leukocyten ausmachen. Daneben finden sich stets Lymphocyten und Übergangsformen, letztere häufig sogar relativ vermehrt, während die eosinophilen Zellen häufig vermindert sind.

Je stärker bei Erwachsenen die Leukocytose ist und ferner bei den verschiedensten entzündlichen Leukocytosen des Kindesalters treten neben den polynukleären Neutrophilen vereinzelte Vorstufen im Blute auf, große homogene Mononukleäre des ungekörnten Marktypus und auch neutrophile Einkernige, sämtlich Formen, die auf eine besonders starke Reizung des Markes einerseits, bei Kindern anderseits darauf schließen lassen, daß hier aus dem relativ reichlichen und auch saftreicheren Marke besonders leicht eine Einschwemmung unreifer Vorstufen stattfindet.

Die Tatsache, daß gerade die stärksten Leukocytosen, wie sie besonders bei schweren septischen Prozessen zu beobachten sind, in überwiegender Zahl aus den normalen neutrophilen Formen bestehen, gibt diesen Befunden eine prinzipielle Bedeutung für die Differentialdiagnose gegenüber „Leukämie“, bei welcher die oben erwähnten „atypischen“ Formen in den Vordergrund treten.

2. **Die Lymphocytose** besteht in einer relativen Vermehrung der normalen Lymphocytenformen im Blute. Diese Vermehrungen pflegen nicht besonders hochgradig zu sein, sie finden sich meist da, wo eine Reizung des lymphatischen Gewebes vorhanden ist, doch ist hierbei meist die Gesamtzahl der Leukocyten nicht über die Norm vermehrt.

Stärkere Lymphocytosen, bei denen die Gesamtzahl der Leukocyten wie bei anderen Leukocytosen auf 20—30—40000 vermehrt ist und die Lymphocyten einen hohen Prozentsatz derselben ausmachen, sind selten beobachtet worden, z. B. nach Tuberkulininjektionen und bei verschiedenen Hautkrankheiten.

3. **Die Eosinophilie** ist eine seltene Form der Leukocytose, charakterisiert durch eine auffällige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Man hat diese Form gefunden bei Bronchialasthma, bei Hautkrankheiten, Ekzem und Pemphigus, nach Tuberkulininjektion, bei Trichinose, Echinokokken, bei Ankylostomenanämie, bei Gonorrhoe, ferner bei manchen Anämien, kurz, bei äußerst verschiedenartigen Erkrankungen.

Hypoleukocytose.

Die nicht gerade häufig zu beobachtenden klinischen Hypoleukocytosen stellen eine Verringerung der Gesamtzahl der Leukocyten dar, welche auf eine verminderte Einfuhr dieser Zellen in die Zirkulation zu beziehen ist. Worauf dieselbe im Einzelfalle beruht, ist schwer zu sagen, zumal wenn diese Verminderungen nur von kurzer Dauer sind. Die am meisten verbreitete Ansicht ist die, daß geringe Leukocytenwerte, z. B. bei Infektionskrankheiten, entweder auf der Wirksamkeit negativ chemotaktischer Produkte der Bakterien beruhen, oder auf einer mangelhaften Reaktion der leukocytenbildenden Organe infolge von allgemeiner Intoxikation. Schon oben ist darauf hingewiesen worden, daß gerade umgekehrt in vielen Fällen aus geringen Leukocytenwerten auf das Nichtvorhandensein starker Toxinbildung geschlossen werden muß, daß demnach diese Zahlenwerte an und für sich durchaus problematisch sind und nur in Übereinstimmung mit dem Allgemeinbefinden des Kranken verwertet werden können.

Es ist ferner der Einfluß der Ernährung zu berücksichtigen, da Inanition wegen Ausfalls der bei der Verdauung gebildeten Leukocyten zur Verarmung an diesen Zellen führt.

Die meisten Hypoleukocytosen sind meiner Erfahrung nach durch eine relative Zunahme der Lymphocyten ausgezeichnet, die Verminderung betrifft also vorwiegend die mehrkernigen Formen. In einigen Fällen schwinden die Eosinophilen dabei zeitweise völlig aus dem Blute.

Nach dem, was wir oben über die Funktionen der Leukocyten kennen gelernt haben, wird man sich vorstellen müssen, daß ebenso wie bei Nahrungsentziehung auch bei gewissen Krankheiten keine besonderen Anforderungen an die neutrophilen Leukocyten gestellt werden, so z. B. beim Typhus abdominalis, wo wir auch aus anderen klinischen und speziell hämatologischen Erfahrungen mit der Annahme rechnen müssen, daß „Blutgifte" nicht gebildet werden, im Gegensatz zur Sepsis, wo dies im stärksten Maße der Fall ist.

Die Blutplättchen.

Die Blutplättchen stellen kleine kontraktile farblose Elemente im Blute dar, in der Größe von ca. 3 μ im Durchmesser; sie ordnen sich häufig in Konglomeraten an und erscheinen daher oft als kleine traubenförmige Häufchen oder Zylinder zusammengeballt.

Diese Körperchen sind zuerst von Fr. Arnold (1845) beobachtet, später (1846—48) von Zimmermann als „Elementarkörperchen"

oder „Elementarbläschen" aus dem Lymphgefäßsystem hergeleitet und für Vorstufen der roten Zellen gehalten worden. Von Bizzozero wurden sie als „Blutplättchen" bezeichnet.

Die Plättchen sind im frischen Blutströpfchen bei starker Vergrößerung als farblose Gebilde zwischen den Zellen sehr leicht daran zu erkennen, daß die Fibrinfäden, welche in jedem Präparate bei längerem Stehenlassen auftreten, besonders reichlich an den Plättchen zusammenlaufen.

An fixierten Präparaten eignen sich alle basischen Farbstoffe zur Färbung der Plättchen, jedoch in verschiedenem Maße. So ist das Methylenblau vortrefflich geeignet, Methylgrün dagegen wenig. Ausgezeichnete Bilder geben die oben geschilderten Azurfärbungen.

Die Ansichten über die Entstehung und Bedeutung dieser Gebilde schwanken bis zum heutigen Tage. Von den älteren Anschauungen der zahlreichen Autoren abgesehen, welche neben roten und farblosen Zellen im Blute kleine unregelmäßige Gebilde bemerkten und ihnen die allerverschiedenste Bedeutung unterlegten, kommen heute nur noch drei Theorien über die Entstehung dieser Gebilde in Frage, wonach dieselben 1. als präformierte Gebilde im Blute kreisen und einen selbständigen Entwicklungsgang haben, 2. Produkte zerfallener Leukocyten sind oder 3. aus den roten Blutkörperchen herstammen.

Aus eigenen Untersuchungen scheint mir hervorzugehen, daß die Entstehung der als Blutplättchen anzusprechenden Gebilde keine einheitliche ist, daß in erster Linie an ihrer Abstammung von Kernsubstanz festgehalten werden muß, und daß diese Substanz sowohl aus den roten, wie aus den farblosen Zellen stammen kann. Die von Arnold als Plättchen bezeichneten Abschnürungsprodukte von roten Blutzellen (Tfl. III unterste Reihe) sind eher als Mikrocyten zu bezeichnen. Den Austritt endoglobulärer Kernsubstanz aus den roten Zellen erläutert die obere Reihe — echte Plättchenbildung.

Besonders bei Studien am leukämischen Blute bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß die manchmal in ganz außerordentlicher Massenhaftigkeit vorhandenen Plättchen den sehr fragilen und zerfließenden Kernen gewisser Leukocytenformen entstammen, und es ist schließlich auch die Möglichkeit ihrer Entstehung aus Eiweißniederschlägen nicht ganz von der Hand zu weisen.

Die Bedeutung der Plättchen ist, abgesehen von der Anschauung, daß es sich um bedeutungslose amorphe Eiweißniederschläge handelt, seit langem in ihrer Beziehung zu dem Phänomen der Gerinnung des Blutes gesucht worden.

Schon im frischen mikroskopischen Präparate sieht man die Fibrinfäden vorzugsweise von den Plättchen ausgehen und es ist anzunehmen,

daß bei Gefäßläsionen, bei Unterbindungen und bei Austritt von Blut aus den Gefäßen durch die Alteration der roten und weißen Zellen Blutplättchen gebildet werden, welche die Fibrinbildung bewirken und bei der Gerinnung des Blutes somit eine wichtige Rolle spielen.

Die klinische, symptomatische Bedeutung der Plättchen ist sehr gering, man findet sie z. B. bei Chlorose sehr vermehrt und hat dies in Verbindung mit den nicht selten auftretenden Venenthrombosen der Chlorotischen gebracht. Sie sind aber ebenfalls sehr stark vermehrt bei vielen Fällen von Leukämie, wo gerade die Gerinnung des Blutes herabgesetzt ist.

IV. Kapitel.

Über Anämien im allgemeinen.

Definition des Krankheitsbegriffes.

Unter Anämie (α privativum und *αἷμα* das Blut) verstand man ursprünglich einen Zustand von Blutleere; nach den heutigen Anschauungen wird durch diesen Begriff ganz im allgemeinen eine Verarmung des Blutes an einem oder mehreren seiner für die Erhaltung des Organismus wichtigsten Elemente ausgedrückt. Es bezeichnet also „Anämie" eine Verschlechterung der Blutmischung ganz im allgemeinen. Wie gleich gezeigt werden wird, kann diese Alteration der Blutzusammensetzung in manchen Fällen nach einzelnen Richtungen hin und in anderen Fällen wiederum gleichzeitig kombiniert nach mehreren erfolgen. Es handelt sich demgemäß bei den verschiedenen Formen von Anämie um recht verschiedenartige Veränderungen der Blutmischung, welche im wesentlichen auf Herabsetzungen der Gesamtmenge, auf Veränderung des quantitativen Verhältnisses zwischen Blutzellen und Flüssigkeit und auf chemische Änderungen dieser beiden Komponenten hinauslaufen.

Es ist zweckmäßig, um sich einen Überblick über die verschiedenen Richtungen zu verschaffen, in welchen sich anämische Veränderungen des Blutes abspielen können, eine kurze schematische Übersicht über die Möglichkeiten vorauszuschicken, welche hier in Frage kommen.

1. **Das Blut kann ärmer an roten Blutkörperchen werden,** ohne daß die vorhandenen roten Blutkörperchen oder das Plasma in ihrer

Zusammensetzung verändert sind. Das Volumen des Blutes ist in der Regel durch eine Zunahme der Plasmamenge wiederhergestellt. Man bezeichnet diesen Zustand als **Oligocythämie,** Verarmung an roten Blutkörperchen, und findet denselben sehr häufig unter den verschiedensten Bedingungen. Diese Form der Anämie ist daran zu erkennen, daß die Zahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter vermindert ist, daß der Hb-Gehalt oder das spezifische Gewicht oder der Trockenrückstand des Blutes in einer dieser Zahlverminderung entsprechenden Weise herabgesetzt sind, während das Serum die normale Zusammensetzung aufweist.

2. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann innerhalb der physiologischen Breite liegen und das Serum die normale Konzentration zeigen, während **der Hämoglobingehalt des Blutes herabgesetzt** ist. Diese Form, welche demnach eine Inkongruenz zwischen Zahl und Färbekraft der roten Blutkörperchen aufweist, bezeichnet man demgemäß als **Oligochromasie** oder **Oligochromämie.**

3. **Die Blutflüssigkeit kann eine Verminderung des Eiweissgehaltes und Vermehrung des Wassergehaltes** zeigen, und zwar kann die Gesamtmenge derselben vermehrt oder vermindert sein. Hammerschlag schlägt vor, für diejenigen Formen der Anämie, bei welchen die Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Serum besonders hervorstechend ist, den Ausdruck „**Hydrämie**“ zu reservieren, eine Auffassung, der ich ebenfalls beitreten möchte.

Ist die Zusammensetzung des Serums wenig alteriert, dagegen seine Gesamtmenge gegenüber dem Volumen der roten Blutzellen erheblich vermehrt, wie man dies z. B. als gewöhnlichen Befund bei Chlorotischen feststellen kann, so kann man dieses Verhalten des Blutes als „**Polyplasmie**“ charakterisieren.

4. Es können **Kombinationen** dieser unter 1—3 aufgeführten Blutveränderungen eintreten, ganz besonders häufig derartig, daß der Gehalt an Blutkörperchen und der Eiweißgehalt des Serums gleichzeitig herabgesetzt sind, ferner daß gleichzeitig die Zahl der roten Blutkörperchen und ihre Färbekraft verringert sind, während auch das Umgekehrte vorkommt, daß die Zahl vermindert und der relative Hb-Gehalt erhöht ist.

5. **Eine Verminderung der Gesamtquantität des Blutes,** die man als **Oligämie** (im engeren Sinne) bezeichnet, kann unter verschiedenen Verhältnissen eintreten, und zwar unterscheidet man hier Zustände, in welchen das in seiner Gesamtmenge reduzierte Blut eine verdünnte Beschaffenheit hat — Oligaemia serosa — und andere, bei welchen die Zusammensetzung des einzelnen Tröpfchens dem Normalen entspricht — Oligaemia sicca. Diese Zustände sind, wie gleich hier bemerkt

sei, am Krankenbette schwierig zu diagnostizieren; wir werden jedoch in einzelnen Kapiteln zeigen, welche Momente uns im einzelnen Falle auf die Annahme einer derartigen Verringerung des Gesamtblutes führen können.

Einteilung der Anämien.

Anämie im oben angegebenen allgemeinen Sinne kann, wie schon Immermann bemerkt, bei jeder mit Konsumption einhergehenden Krankheit eintreten, denn es ist klar, daß das Blut infolge seines innigen Zusammenhanges mit allen Geweben des Körpers durch Störungen in der Ernährung oder im Zellenleben dieses oder jenes Gewebes mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen werden muß. Wie schon oben erwähnt, können die Veränderungen der Blutmischung bei manchen Krankheitszuständen ungemein gering sein, so daß sie mit unseren Untersuchungsmethoden kaum sicher zu ermitteln sind; in anderen Fällen können sie durch gewisse Allgemeinzustände, wie z. B. Stauungsvorgänge verdeckt sein. Auf der anderen Seite gibt es gewisse Erkrankungen, bei welchen die Anämie in ganz besonders markanter Weise hervorzutreten pflegt, und welche schon seit langer Zeit den Ärzten wohlbekannt sind als „anämisierende Krankheiten". Als wichtigste führe ich an die chronische Tuberkulose, die septischen Erkrankungen, die Malaria, die Syphilis, das Karzinom, gewisse Eingeweidewürmer (Anchylostumum und Bothriocephalus), ferner die chronischen Nierenentzündungen.

Bei allen diesen Krankheiten haben wir mehr oder minder sichere Anhaltspunkte, aus welchen wir uns die Verschlechterung der Blutmischung in ihrem Gefolge erklären können. So ergibt sich ohne weiteres die Anämie der Malariakranken aus der Zerstörung der Blutkörperchen durch die Parasiten, die Anämie der Krebskranken aus der Wirkung des Protoplasma zerstörenden Giftes dieser Neubildung, während bei anderen der genannten Krankheiten die Verhältnisse recht kompliziert liegen und zum Teil noch keineswegs sicher geklärt sind.

Diese Anämien im Gefolge bestimmter Organerkrankungen, infolge von Giftwirkung und parasitärer Infektion, welche man für gewöhnlich als „sekundäre" oder „symptomatische" Anämien bezeichnet, bilden in ihrer Entstehung und klinischen Bedeutung ein sehr umfangreiches Kapitel, welches täglich durch neue Untersuchungen erweitert und geklärt wird.

Um nun eine geordnete Übersicht über dieses große Gebiet der anämischen Zustände zu bieten, bedarf es einer Einteilung nach einem leitenden Prinzip, welches ermöglicht, einen klaren Einblick in das Wesen der Blutveränderungen unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen zu gewinnen, und ich halte es für richtig, diese Einteilung

nach der Ätiologie vorzunehmen, weil wir nur hiernach das Symptom der Anämie richtig bewerten können und gleichzeitig auch für die Therapie den richtigen Wegweiser finden.

Hält man an diesem ätiologischen Prinzip der Einteilung fest, so ergeben sich als natürliche Trennungen zwei große Gruppen von anämischen Zuständen, deren erste alle diejenigen krankhaften Verhältnisse umfaßt, welche in mehr oder minder klarer Weise zu einer Verschlechterung der Blutmischung führen. Man bezeichnet die unter bekannten Bedingungen entstandenen Formen als „sekundäre" oder „symptomatische" Anämien. Unter der Bezeichnung als „primäre" oder „idiopathische Anämien" faßt man diejenigen Formen zusammen, bei welchen die Blutveränderungen derartig im Vordergrunde der klinischen und anatomischen Erscheinungen steht, daß ein primäres Ergriffensein des hämatopoetischen Apparates oder des Blutes selbst vorzuliegen scheint. Wie wir weiterhin sehen werden, lassen sich viele dieser sog primären Anämien in ihrer Entstehung ebenso auf pathologische Prozesse außerhalb des Blutsystems zurückführen, wie die sonstigen symptomatischen Anämien, doch empfiehlt es sich aus verschiedenen Gründen nach wie vor, diese sog. „primären" Anämien einer gesonderten Besprechung zu unterziehen.

Wir teilen nach der Ätiologie die Anämien ein in:

A. **Anämien, welche sich als Folgeerscheinungen irgend einer Schädigung des Organismus entwickeln, sog. „sekundäre" Anämien.** Diese können entstehen:
   1. **durch Blutverluste,**
   2. **durch Blutgifte,**
   3. **durch Unterernährung oder vermehrten Eiweisszerfall,**
   4. **durch Atrophie des Gesamtblutes,**
   5. **durch verschiedene hygienische Schädlichkeiten.**

B. **Anämien, deren Ätiologie zum Teil noch unbekannt ist, sog. „primäre" Anämien.**
   1. **Die progressive perniziöse Anämie,**
   2. **Chlorose,**
   3. **Leukämie,**
   4. **Pseudo-leukämische Erkrankungen.**

A. Sekundäre Anämie.

1. **Die Anämien durch akute Blutverluste** spielen auf allen Gebieten der Medizin eine wichtige Rolle. In der Chirurgie sind sie häufige Folgeerscheinungen von Verletzungen, in der Geburtshilfe ist jede Entbindung von einem, manchmal sehr beträchtlichen Blutverluste begleitet, und in der inneren Medizin bedingen die schweren Lungen-,

Magen- und Darmblutungen hohe Grade von Anämie und führen in nicht wenigen Fällen direkt zum Tode.

Über die Quantitäten Blut, welche ein Mensch in kurzer Frist verlieren kann, ohne daß es zum tödlichen Ausgang kommt, herrschen sehr verschiedene Ansichten. Sicher scheint zu sein, daß ein schneller Verlust der Hälfte des Gesamtblutes und darüber zum Tode führt, mit der Verlängerung der Zeit, welche während des Ausfließens des Blutes verstreicht, wächst die Chance für die Erhaltung des Lebens. Individuelle Einflüsse spielen eine besondere Rolle hierbei, und zwar scheinen Frauen eine größere Toleranz gegenüber Blutverlusten zu haben, als Männer. Kinder dagegen ertragen Blutverluste viel schlechter als Erwachsene und können schon nach mäßigen Blutentziehungen sterben.

Im Blute selbst lassen sich folgende Vorgänge durch Messungen nachweisen: Schon nach dem Ausfließen einer mäßigen Quantität Blutes (etwa 50—70 ccm nach eigenen Untersuchungen) läßt sich eine deutliche Zunahme des Wassergehaltes des Blutes nachweisen, welche progressiv mit der Zunahme des Blutverlustes steigt. Untersucht man neben dem ganzen Blute noch isoliert das Serum, so zeigt dieses ebenfalls eine Zunahme des Wassergehaltes proportional der entzogenen Blutmenge.

Diese Beobachtung zeigt, daß die Fortnahme einer gewissen Quantität Blut von der Gesamtmasse desselben in keiner Weise in Parallele zu setzen ist mit der Entfernung eines Gewebsstückes aus irgend einem Körperteile. Das Blut ist nicht etwa um so und so viel Kubikzentimeter ärmer an Flüssigkeiten und Zellen geworden, sondern das einzelne Bluttröpfchen ist dünner, d. h. wasserreicher und zellenarmer geworden, und zwar dadurch, daß Flüssigkeit aus den Gewebsspalten, welche in innigen Wechselbeziehungen zu den Blutkapillaren stehen, in die letzteren eingetreten ist. Da diese Gewebssäfte (Lymphe) ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das Blut besitzen, so erklärt sich, daß nicht allein das Gesamtblut durch dieses Nachströmen derselben verdünnt wird, sondern auch die, von den roten Blutkörperchen gesonderte Blutflüssigkeit, das Serum, wasserreicher geworden ist. Diese Anämie also, welche sich nach einem akuten Blutverluste entwickelt, ist dadurch charakterisiert, daß der Wassergehalt des Blutes und des Serum zunimmt, im entsprechenden Maße die Zahl der roten Blutkörperchen und das Hb abnimmt und dürfte somit am richtigsten als hydrämische Form von Anämie zu bezeichnen sein.

An den roten Blutzellen finden sich unmittelbar nach einer stärkeren Hämorrhagie entsprechend der Flüssigkeitszunahme des Blutes, Verminderungen der Zahl, welche in den ersten Tagen nach dem Blut-

verluste noch weiter heruntergehen können, wenn die Konzentration des Blutes durch länger dauerndes Überströmen von Lymphe noch weiter verdünnt wird.

Als morphologische Veränderungen treten schon kurze Zeit nach dem Blutverluste — sofern derselbe einigermaßen intensiv gewesen — die beschriebenen Jugendformen der roten Blutkörperchen, Makrocyten, polychromatophile Zellen, sowie auch kernhaltige rote Blutkörperchen von normaler Größe auf, welche anfänglich nach den Untersuchungen von Laache und Otto einen der Norm entsprechenden Hb-Gehalt aufweisen. Sobald der Verdünnungsprozeß des Blutes abgelaufen ist, lassen sich sodann die Zahlenvermehrung und die Zunahme des Hb von Tag zu Tag in deutlicher Weise verfolgen, und zwar verläuft dieser Regenerationsprozeß im Blute bei sonst gesunden Menschen in so rapider Weise, daß man nach diesen Erfahrungen einen einmaligen Blutverlust für einen der kräftigsten Reize auf das hämatopoetische System haben muß.

Die Leukocyten zeigen nach Blutverlusten oft starke Vermehrungen der Zahl, in erster Linie der neutrophilen Zellen — die sog. posthämorrhagische Leukocytose.

Zu erwähnen ist noch, daß nach wiederholten Blutverlusten die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunimmt, und daß die letzten, bei einer Verblutung ausfließenden Partien fast unmittelbar nach der Entleerung gerinnen (Brücke).

Die Zeitdauer, welche das Blut nach akuten Hämorrhagien zu seiner völligen Wiederherstellung gebraucht, ist ungemein verschieden. Sie wird beeinflußt 1. durch die Größe des Blutverlustes, und zwar hat man berechnet, daß die Restitution bei geringen Blutverlusten nach 2—5 Tagen, bei Verlusten von 1—3% des Körpergewichts nach 5—14 Tagen und bei schweren Verlusten von 3—4% etwa nach 14 bis 30 Tagen vollendet zu sein pflegt. Individuelle Verhältnisse spielen unzweifelhaft bei diesen variablen Ziffern eine große Rolle.

2. Die Dauer der Regenerationsperiode hängt von dem Alter, Ernährungszustande, sowie von der medikamentösen und diätetischen Beeinflussung des anämischen Zustandes ab, da kräftige Personen im jugendlichen Alter unter geeigneter, reichlicher Nahrungszufuhr den Blutverlust schneller ausgleichen, als schwächliche Individuen mit ungenügenden Ernährungsverhältnissen.

3. Der Wiederersatz des Blutes tritt später, oft überhaupt in unvollkommener Weise beim Bestehen komplizierender Krankheitszustände (Tuberkulose) auf.

Die therapeutische Wirkungsweise von Blutentziehungen. (Aderlaß.)

Nach den geschilderten komplizierten Vorgängen, welche sich im Gefolge jedes nennenswerten Blutverlustes im Gefäßsystem einerseits, ferner in der Folgezeit in den regenerierenden Blutbildungsstätten abspielen, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß mit der absichtlich zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Blutentziehung, dem Aderlaß, eine sehr tiefgreifende Einwirkung auf den Gesamtorganismus ausgeübt wird:

1. wirkt die Fortnahme einer gewissen Menge von Blut erleichternd auf die Arbeitskraft des Herzens, und zwar nicht nur dadurch, daß eben dieses Blutquantum der Gesamtmasse des Blutes entzogen wird, sondern

2. in vielleicht noch höherem Grade dadurch, daß die zurückbleibende Blutmasse in der geschilderten Weise durch Flüssigkeitsübertritt verdünnt und hierdurch die innere Reibung des Blutes verringert wird. Bei allen Stauungszuständen im Zirkulationssystem, die durch Veränderungen am Herzen oder an der Lunge bedingt sind und auf einer Erlahmung der Muskelkraft des Herzens beruhen, kommt diese blutverdünnende Wirkung des Aderlasses in deutlichster Weise zur Geltung.

3. Mit diesen Änderungen Hand in Hand geht eine Verstärkung der Urinsekretion, die zum Teil auf die Wasserzunahme im Blute, zum Teil auf die Verbesserung der Blutzirkulation zurückzuführen ist.

4. Bei dem Übertritt von Flüssigkeiten in das Blut ist zu berücksichtigen, daß die Gewebsflüssigkeiten anscheinend in erster Linie von solchen Geweben aus einströmen, wo überschüssige Mengen von Flüssigkeit angehäuft sind und wir können uns hieraus das oft so frappante Zurückgehen eines Lungenödems bei Pneumonie usw. nach einem Aderlasse erklären. Nicht minder wichtig ist diese Wirkung auf in den Geweben angehäufte Giftstoffe, die bei urämischen Zuständen durch den Aderlaß in die Blutbahn eingeschwemmt und durch den Urin ausgeschieden werden, wobei durch eine reichliche Infusion von Kochsalzwasser die Ausscheidung ganz unzweifelhaft wesentlich befördert wird.

5. Die anregende Wirkung des Aderlasses auf die regenerative Tätigkeit des Knochenmarkes ist ebenfalls zu therapeutischen Zwecken, z. B. bei Chlorose erprobt worden.

2. Die Entstehung von Anämien durch Blutgifte.

Wie wir bei der Besprechung der Physiologie der roten Blutkörperchen sahen, hat jede dieser Zellen eine gewisse mittlere Lebens-

dauer, und unablässig findet ein Zerfall der verbrauchten Zellen in der Leber statt, deren Umwandlungsprodukte zum Teil mit der Galle ausgeschieden werden.

Es ist nun ohne weiteres klar, daß, wenn durch Einwirkung schädlicher Stoffe eine mehr als normale Menge von roten Zellen zugrunde geht, ein Defizit in der Gesamtzahl dieser Zellen in der Zirkulation, d. h. eine Anämie eintreten muß.

In der Wirklichkeit liegen allerdings diese Verhältnisse nicht so einfach, denn der gesunde Organismus verfügt über eine so erhebliche Reserve von roten Blutkörperchen im Knochenmarke, daß eine vorübergehende mäßige Steigerung des Blutkörperchenzerfalls alsbald durch vermehrte Einfuhr von neuen Zellen ausgeglichen wird und somit keine Veränderung der Blutzusammensetzung bewirkt.

In der Pathologie spielen daher die Blutgifte nur dann eine wichtige Rolle, wenn sie entweder bei einmaliger oder doch kurze Zeit dauernder Einwirkung eine große Intensität der Giftwirkung entfalten, oder wenn sie bei geringer Intensität längere Zeit hindurch ihre deletäre Wirkung auf die Blutzellen ausüben.

Daß eine einmalige Vergiftung z. B. mit Kali chloricum eine enorme Zerstörung von Blutzellen und eine schwere Oligocythämie erzeugt, ist ohne weiteres verständlich, für die Ätiologie der Anämien handelt es sich aber weniger um die verhältnismäßig seltenen Fälle von einmaliger Einwirkung der bekannten schweren Blutgifte, als um Schädigungen der Blutzellen durch Gifte, welche zum Teil im Körper selbst produziert werden und weniger durch ihre Toxizität, als durch die Dauer ihrer Wirkung gefährlich werden.

Wie die klinischen Beobachtungen bei den einzelnen Organerkrankungen ergeben, spielen Blutgifte bei folgenden Krankheiten eine anämisierende Rolle.

1. bei vielen Infektionskrankheiten (besonders Sepsis, Scharlach, Pneumonie usw.),
2. bei chronischen Vergiftungen (mit Blei, Arsen, Quecksilber usw.),
3. bei der Anwesenheit von Darmschmarotzern (Bothriocephalus latus, Anchylostomum duodenale),
4. bei vermehrter Zersetzung des Darminhaltes und Koprostase,
5. bei bösartigen Geschwülsten.

Die Wirkungsweise der Blutgifte kann sich in doppelter Weise abspielen, und zwar können erstens Giftstoffe, wenn sie in kleinen Dosen zur Wirksamkeit gelangen, die roten Blutkörperchen in der Zirkulation selbst intakt lassen, dagegen einen deletären Einfluß dergestalt auf sie ausüben, daß diese Zellen in der Leber, der Milz und dem Knochenmarke in vermehrtem Maße zugrunde

gehen, ohne daß es also zu einer direkten Lysis mit Austritt von Hämoglobin in das Plasma kommt. Bei manchen dieser Stoffe geht mit dieser Wirkung eine Veränderung des Hämoglobins, z. B. in Methämoglobin, vor sich. Diesen ersten Modus der Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen möchte ich als „plasmotrope“ Wirkung charakterisieren.

Zweitens können die Giftstoffe eine direkte Auflösung der roten Blutkörperchen in der Zirkulation mit Hämoglobinämie und ihren Folgeerscheinungen hervorrufen, ein Vorgang, den man als „Plasmolysis“ oder speziell „Hämocytolysis“ bezeichnet.

Viele, wenn nicht die meisten Blutgifte haben nun die Eigenschaft, in kleinen Mengen lediglich plasmotrope Wirkung zu entfalten, und können durch fortdauernde Einwirkung zu schwersten Anämien führen, ohne daß bei richtiger Bemessung der Dosis eine wirkliche Plasmolysis im Blute selbst zustande kommt, und ähnlich verhält es sich mit sehr vielen anderen unserer bekanntesten Blutgifte, die in kleinen Dosen lediglich einen vermehrten Untergang der geschädigten Blutzellen in den erwähnten Organen und nur in größeren Dosen Hämoglobinämie mit ihren Folgen bewirken.

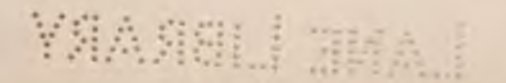
Es gibt aber auch rein plasmotrope Gifte, welche in den stärksten Dosen, soweit sie beim Menschen überhaupt zur Einwirkung gelangen, nicht zur Plasmolyse in der Blutbahn führen, sondern lediglich eine Degeneration des Protoplasma bewirken, welche zu vermehrtem Untergange der Zellen in den Organen führt.

Der Typus eines solchen, rein plasmotrop wirkenden Giftes ist das Blei, soweit das Blut des Menschen in Frage kommt, denn dieses Gift, welches schon in kleinen (medizinalen) Mengen zu körniger Degeneration der roten Blutkörperchen führt, bewirkt selbst in den schwersten Fällen von Bleivergiftung, wenn ein enormer Prozentsatz von roten Blutzellen ergriffen ist, keine Plasmolyse im zirkulierenden Blute, sondern lediglich einen vermehrten Untergang der veränderten roten Blutzellen in den Organen.

Die Gifte selbst sind zum größten Teile ihrer chemischen Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannt. Bei den Infektionskrankheiten sind es die Stoffwechselprodukte der Bakterien, bei Bothriocephalusinfektion ebenfalls die Stoffwechselprodukte dieses Schmarotzers, bei intestinaler Infektion die aus den Ingestis, speziell den Eiweißstoffen durch Bakterien abgespaltenen Ptomaïne, von denen einige genauer studiert sind. Ganz unbekannt dagegen sind zurzeit noch die deletären Produkte bösartiger Tumoren, die man lediglich aus ihrer Wirksamkeit erschließen kann.

Manche dieser Gifte sind lediglich Blutgifte, d. h. schädigen nur die Blutzellen, ohne die anderen Organe anzugreifen, andere Gifte wiederum können neben der Zerstörung der Blutzellen eine Erhöhung des Eiweißzerfalles im ganzen bewirken, drittens gibt es Krankheiten, bei denen die äußersten Grade von Kachexie zustande kommen, ohne daß die geringsten Spuren von deletärer Einwirkung auf die Blutzellen zu konstatieren sind.

Einen der interessantesten Typen dieses wechselvollen Verhaltens repräsentiert das Karzinom, bei dem wir alle drei verschiedenen



Formen der Giftwirkung beobachten können, denn es gibt erstens Krebskranke, bei denen in ganz auffälliger Weise in erster Linie die roten Blutkörperchen der Degeneration anheimfallen, und zwar zu einer Zeit, wo sonstige ausgeprägte Zeichen des vermehrten Eiweißzerfalles noch vollständig fehlen — Fälle, die nebenbei der Diagnose häufig die größten Schwierigkeiten bereiten.

Es gibt zweitens Krebskranke, bei denen die protoplasmazerstörende Wirkung sich ganz parallel in deutlicher Anämie und allgemeiner Kachexie ausprägt, und wir finden drittens nicht selten Krebskranke in den höchsten Graden des Marasmus, deren Blutbeschaffenheit nur in ganz geringer Weise gelitten hat.

Die Erklärung für diese und ähnliche Beobachtungen mit bekannten Blutgiften liegt darin, daß ebenso wie die Zusammensetzung des Blutes starke individuelle Verschiedenheiten aufweist, sich auch seine Widerstandsfähigkeit gegen Gifte aller Art individuell außerordentlich verschieden zeigt, und gerade diese Eigentümlichkeit bildet eine wichtige Tatsache, welche uns bei allen Kapiteln der verschiedenen Formen von Anämie wieder begegnet. Wir beobachten, daß Menschen anämisch werden durch Schädlichkeiten, welche eine große Menge von anderen Menschen ohne jede Schädigung ertragen, aber wir begegnen hier doch nur derselben Tatsache, welche in allen Gebieten der Pathologie anerkannt ist, daß gleiche Schädlichkeiten individuell außerordentlich verschiedenartig wirken, wobei ich nur an die sehr verschiedene Empfänglichkeit der Menschen gegenüber Infektionsstoffen zu erinnern brauche.

3. Entstehung von Anämien durch mangelhafte Ernährung.

Es ist eine alltägliche Beobachtung, daß Menschen, welche sich in ungenügender oder unzweckmäßiger Weise ernähren, und dabei schwere Arbeit verrichten, ferner, daß Menschen, welche infolge mechanischer Behinderung an den oberen Teilen des Verdauungsapparates in ihrer Ernährung leiden, und auch andere Kranke, die aus besonderen Gründen eine zu geringe Nahrung erhalten, anämisch werden, ohne daß eins der vorher geschilderten direkt anämisierenden Prinzipien vorläge.

Wir sind bei der Frage nach der Einwirkung von Nahrungsmangel auf die Zusammensetzung des Blutes vorwiegend auf die Resultate von Beobachtungen an verschiedenartigen Tieren angewiesen, deren Ergebnisse hier wie auf anderen Gebieten nur mit Vorsicht auf die menschliche Pathologie übertragen werden dürfen.

Die hauptsächliche Aufmerksamkeit der Untersucher hat sich seit langer Zeit auf die Veränderungen konzentriert, welche das Blut bei absolutem Nahrungsmangel mit oder ohne Aufnahme von

Wasser erleidet. Diese Versuche haben in ganz eindeutiger Weise ergeben, daß bei kompletter Inanition die Gesamtmenge des Blutes verringert wird, daß gewissermaßen eine Atrophie des Blutes eintritt, ebenso wie das Fett und andere Gewebe hierbei atrophisch werden. Gleichzeitig tritt eine Eindickung des Blutes und speziell des Serum durch den fehlenden Ersatz des mit der Respiration, Urin und Transpiration ausgeschiedenen Wassers ein.

Tritt somit eine gewöhnliche Anämie bei Inanition infolge der Eindickung des Blutes nicht in die Erscheinung, so ändert sich das Bild sofort, wenn der Versuch der völligen Nahrungsentziehung unterbrochen und dem Versuchstier wieder reichlich wasserreiche Nahrung gegeben wird. Man beobachtet alsdann, daß eine starke Wasserzunahme im Serum eintritt, während die Eiweißstoffe zunächst von den stabilen Geweben absorbiert werden, so daß eine länger dauernde deutliche Anämie von hydrämischem Charakter auftritt.

Wenn somit an der Tatsache, daß durch absolute Nahrungsentziehung eine wirkliche Anämie entsteht, nicht gezweifelt werden kann, so ist die weitere Frage schwieriger zu beantworten, nämlich wie sich die Verhältnisse des Blutes gestalten, wenn entweder eine der Quantität nach ungenügende Nahrung während einer gewissen Zeit von gesunden Menschen aufgenommen wird, oder wenn zwar die Quantität, d. h. der Brennwert der Nahrung ausreichend, aber die Qualität nach irgend einer Richtung hin ungenügend ist.

Die Anschauungen über die Einwirkung derartiger mangelhafter Ernährung waren ziemlich widersprechend, zumal sie im wesentlichen auf experimentellen Ergebnissen an Tieren basierten. Ich habe infolgedessen eine Anzahl von Versuchen über diese Frage bei Menschen angestellt, wobei sich ergab, daß bei eiweißarmer und dabei an Brennwerten unzureichender Nahrung eine Wasserzunahme im Blute eintritt, welche besonders deutlich bei gleichzeitiger starker körperlicher Tätigkeit in die Erscheinung trat.

Diese Wasserzunahme betraf in allen vier Versuchen vorzugsweise das Blutserum, welches einen mehr oder weniger erheblichen Eiweißverlust in den zwischen vier und acht Tagen schwankenden Versuchsperioden erlitt. Diese Wasserzunahme kann vielleicht als Teilerscheinung einer allgemeinen Wasserzunahme des Körpers, wie sie bei ungenügender Ernährung auftritt, aufzufassen sein. Zum Teil aber ist sie sicher als Folge eine Verringerung des Eiweißbestandes im Plasma zu betrachten, welche ihrerseits lediglich als Teilerscheinung der allgemeinen Verarmung des Körpers an Eiweiß anzusehen ist.

Ich glaube deshalb, im Anschluß an die Anschauung der älteren Autoren, schließen zu dürfen, daß eine in ihrer Zusammensetzung

ungenügende Nahrung beim Menschen, und zwar am stärksten bei schwerer körperlicher Arbeit zur Anämie führt, welche sich im Beginne in Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Serum dokumentiert, in späteren Stadien aber wohl unzweifelhaft auch zu Schädigungen der roten Blutkörperchen führt, da eine völlige Integrität dieser Zellen bei hydrämischer Beschaffenheit des Serum auf die Dauer nicht wohl denkbar ist.

Einfluß von Eisenmangel in der Nahrung auf die Blutbildung.

In neuester Zeit hat v. Bunge im Verein mit seinen Schülern die Frage nach der Bedeutung des Eisens für den Organismus in einer Reihe von experimentellen Arbeiten erörtert, wobei sich ergab, daß eine ungenügende Menge von Fe in der Nahrung bei dem heranwachsenden Organismus die Entwicklung des Blutes in schwerer Weise schädigen kann, so daß z. B. eine über das erste Lebensjahr fortgesetzte ausschließliche Ernährung des Kindes mit der sehr eisenarmen Milch zu anämischer Blutbeschaffenheit führt, eine Tatsache, für die wohl jeder aus seiner Praxis bestätigende Beispiele anführen kann.

Die merkwürdige Erscheinung, daß ein Kind in den ersten neun Monaten seines Lebens trotz der geringen Eisenmenge in der Milch den Aufbau seines Blutes zu leisten vermag, erklärt v. Bunge aus der von ihm gefundenen Tatsache, daß der Neugeborene mit einer verhältnismäßig großen Menge von Reserveeisen zur Welt kommt, die z. B. bei Tieren in der Leber das Fünffache an Eisen repräsentiert, gegenüber der Leber von Erwachsenen. Auch in den anderen Organen ist der Eisengehalt beim Neugeborenen vermehrt.

Nach Ansicht von v. Bunge können auch bei jungen Individuen im späteren Alter, z. B. bei jungen Näherinnen, die sich vorzugsweise von sehr eisenarmer Kost, wie Milch, Kaffee, Weißbrot ernähren, anämische Zustände eintreten.

Wenn man diesen Ansichten, die sich mit den Erfahrungen in der Praxis durchaus decken, nur beipflichten kann, so darf man aber anderseits die Bedeutung des Eisens auch nicht überschätzen und ganz summarisch jede Anämie, die sich infolge ungenügender Ernährung entwickelt, auf das Defizit an Eisen beziehen.

Alle Experimente bei Tieren und Beobachtungen bei Menschen über die anämisierende Wirkung bei Eisenmangel beziehen sich, sofern sie überhaupt mit den Verhältnissen des gewöhnlichen Lebens verglichen werden können, auf jugendliche Individuen, die zum Aufbau, d. h. zur Neubildung von Blutzellen einer erhöhten Eisenzufuhr bedürfen, bei deren Mangel naturgemäß eine zum übrigen Organwachstum

proportionale Hämoglobinmenge sich nicht bilden kann, so daß eine relative Hb-Armut (Oligochromämie) die ganz natürliche Folge des Eisenmangels ist.

Ganz anders dagegen verhält es sich bei Erwachsenen, deren Blutbildung abgeschlossen ist. Hier entwickelt sich infolge von Nahrungsmangel niemals in erster Linie eine Verarmung der Zellen an Hb, vielmehr eine Eiweißverarmung im Serum, eine Verringerung der Zahl der Blutzellen und erst später zeigen die Zellen eine Verringerung an Hb. Berücksichtigt man ferner den äußerst geringen Tagesbedarf an Eisen, den ein erwachsener Organismus mit einer Gesamteisenmenge von 2,4—3,2 g (nach v. Bunge) hat, und der sich nur nach wenig Milligrammen beziffern kann, so ist von vornherein bei der Unterernährung unserer arbeitenden Bevölkerung die Entstehung von Anämie infolge von Eisenmangel ausgeschlossen, da in deren Hauptnahrungsmitteln, wie Roggenbrot (häufig mit Kleie), Kartoffeln und gewissen Hülsenfrüchten eine vollkommen genügende Eisenmenge vorhanden ist, um den täglichen minimalen Verlust an Fe zu decken.

Wie gering tatsächlich die Rolle des Eisens bei diesen Anämien ist, kann man schließlich aus der Unwirksamkeit der medikamentösen Eisengaben bei Anämien im erwachsenen Alter ersehen.

4. Entstehung von Anämien durch Atrophie des Gesamtblutes.

Bei verschiedenen Krankheiten begegnen wir einem eigentümlichen Verhalten des Blutes, welches darin besteht, daß bei deutlicher, manchmal geradezu extremer Blässe des ganzen Körpers eine Veränderung im einzelnen Blutstropfen weder an den Zellen, noch in der sonstigen Zusammensetzung nachweisbar ist. Es sind dies Krankheiten, welche mit allgemeiner Kachexie einhergehen, aber allem Anscheine nach keine direkten Blutgifte produzieren. Bei solchen Krankheiten können Einflüsse wirksam sein, welche einer hydrämischen Entwicklung entgegenwirken dadurch, daß Flüssigkeit dauernd aus dem Blute an die Gewebe abgegeben wird, wie das z. B. beim Hungern infolge der Wasserverarmung der Gewebe stattfindet. Hierdurch erhält das Blut, welches sonst bei allen marantischen Zuständen bei Abnahme der Zellen und Zunahme des Wassergehaltes beteiligt ist, eine unnatürlich hohe Konzentration, ebenso wie das Blut beim Hungern unnatürlich wasserarm ist.

Trotzdem sind diese Kranken im wahren Sinne des Wortes anämisch, denn es fließen, wie man sich schon bei einer Inzision in die Haut des Lebenden, noch vielmehr aber bei Durchschneidung der Organe bei der Sektion überzeugen kann, aus den Geweben so spärliche Bluts-

tropfen heraus, daß hier an einer Abnahme des Gesamtblutes, einer „Atrophie" des Blutes nicht gezweifelt werden kann.

Ob diese Atrophie des Blutes ganz proportional der Atrophie der anderen Organe erfolgt, ist natürlich nicht zu entscheiden, es ist auch ganz nebensächlich, da sich dieses Blut in einem künstlich konzentrierten Zustande befindet, welcher sofort in eine deutliche Hydrämie übergeht, wenn die Einflüsse aufhören, welche zur Eindichtung des Blutes führen. Diese Verhältnisse finden sich sehr deutlich ausgesprochen bei der chronischen Tuberkulose der Lungen.

5. Entstehung von Anämien durch hygienische Schädlichkeiten verschiedener Natur.

So bekannt die Erscheinung ist, daß Menschen, die in schlecht belichteten, schlecht ventilierten, dumpfigen, feuchten, kalten und sonstwie hygienisch ungünstigen Wohnungen oder Arbeitsräumen leben, nicht nur blaß aussehen, sondern wirklich anämisch werden, so schwierig ist es bis jetzt, in exakter Weise die Entstehung dieser Anämien zu erklären. Auch der Aufenthalt in den Tropen führt oft, ohne daß eine Infektionskrankheit eingewirkt hätte, zu Anämie. Es ist am wahrscheinlichsten, daß unter allen diesen Einflüssen das Hämoglobin des Blutes eine Schädigung erleidet, entweder in der Art, daß eine ungenügende Bildung durch Mangel der natürlichen Reize wie Licht, frische Luft usw. statthat, oder daß eine Degeneration von Hämoglobin in den zirkulierenden Zellen durch chemische Schädlichkeiten, zu denen auch die exzessiv hohen Temperaturen der Tropen zu rechnen wären, bewirkt wird.

6. Die „scheinbaren" Anämien.

Gegenüber den bisher geschilderten Anämien gibt es eine Gruppe von anderen Anämien, welche eine besondere Stellung insofern einnehmen, als bei diesen nicht gerade seltenen Fällen das Hauptsymptom der Anämie, nämlich die Blässe der Haut, zwar deutlich vorhanden ist, sonstige Krankheitszeichen aber fehlen.

Derartige Menschen trifft man bei beiderlei Geschlechtern ziemlich häufig. Sie sind entweder ganz frei von Beschwerden oder klagen nur bei stärkeren körperlichen Anstrengungen über Ermüdung, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen.

Auch das Blut, oder richtiger gesagt der einzelne Blutstropfen, ist bei diesen Menschen meist völlig intakt. Ihre Blässe stammt aus der Kindheit her und sie geben an, daß sie niemals rotwangig wie andere Kinder gewesen sind, trotzdem sich aber nicht krank ge-

fühlt haben. Solche „scheinbaren Anämien“ hat man zum Teil auf fehlerhaftes Funktionieren der Vasomotoren der Haut zurückgeführt, ob aber derartige Nerveneinflüsse dauernde Zustände von Anämie vortäuschen können, dürfte doch fraglich sein.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich bei einer Anzahl dieser Menschen um eine mangelhafte Entwicklung der Hautgefäße, welche vielleicht angeboren oder dadurch erworben ist, daß von früher Kindheit an zu wenig äußere Reize, d. h. frische Luft und Wind auf die äußere Haut eingewirkt haben; ferner kann unter Umständen eine geringe Transparenz der Haut Schuld an dieser scheinbaren Anämie sein, drittens aber, und das scheint mir der wichtigste Punkt zu sein, können wirkliche Verringerungen der ganzen Blutmenge, ein Volumen sanguinis diminutum oder „Oligämie“, dem Ganzen zugrunde liegen.

Dieser Zustand von Verringerung der Gesamtblutmenge läßt sich mit Sicherheit nicht beweisen, da es keine zuverlässigen Methoden gibt, die Gesamtblutmenge am lebenden Menschen zu bestimmen, und da auch post mortem nur unter ganz besonderen Bedingungen eine derartige Bestimmung möglich ist.

Bekanntlich wissen wir auf Grund einiger weniger derartiger Bestimmungen, daß der Mensch ca. $^1/_{13}$ seines Körpergewichtes an Blut besitzt. Indessen kann diese Zahl unzweifelhaft nur als ein allgemeiner mittlerer Anhaltepunkt dienen, und Schwankungen der Gesamtmenge sind gewiß unter physiologischen Verhältnissen sehr häufig. So haben sicher fettreiche Menschen ein verhältnismäßig geringeres Quantum an Blut, im Gegensatze zu fettarmen und muskelreichen, denn wie die Untersuchungen von Ranke an Tieren ergeben haben, ist die Blutmenge nicht nur relativ, sondern auch absolut bei fetten Tieren vermindert, so daß z. B. fette Kaninchen 3,3 % Blut enthielten, während magere 5,5 % aufwiesen, und die Gesamtblutmenge verhielt sich bei annähernd gleich schweren Tieren wie 48 : 70.

Diese Beobachtung ist ohne weiteres verständlich, da das aufgespeicherte Fett eine gewissermaßen tote Masse darstellt gegenüber der eine reiche Blutzufuhr verlangenden Muskelmasse, so daß die verschieden große Blutmenge bei fetten und mageren Individuen leicht verständlich ist.

Es ist hier ferner die von Virchow zuerst beschriebene Hypoplasia cordis et arteriarum, eine meist kongenitale Kleinheit und Engigkeit der großen Zirkulationsorgane zu berücksichtigen, welche man früher fälschlich für die Grundlage der Chlorose ansah. Es dürfte kein Zweifel sein, daß Menschen mit derartigen Anomalien der Gefäße auch ein absolut verkleinertes Quantum Gesamtblut besitzen, und man beobachtet sehr häufig, daß gerade jugendliche Individuen, welche in unerwarteter Weise an Infektionskrankheiten, wie Typhus, Influenza, Pneumonie oder bei Operationen sterben, ohne daß der Eintritt des Todes auf Grund des ganzen Befundes zu erwarten gewesen wäre, sehr häufig bei der Obduktion diese anatomischen Veränderungen des Herz- und Gefäßsystems aufweisen, so daß man unzweifelhaft zu dem Schlusse kommen muß, daß Individuen mit derartigen Anomalien des

Gefäßsystems eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten und Schädigungen verschiedener Art besitzen als solche mit Herzen und Gefäßen von normaler Kapazität.

Die Frage, weshalb eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine geringere Widerstandsfähigkeit mit sich bringt, ist freilich nicht leicht zu beantworten. Es ließe sich indessen sehr wohl denken, daß eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine absolut verringerte Menge von Schutzstoffen gegenüber den Giften gewisser Krankheiten enthielte.

Diese Anomalie des Gefäßsystems ist, wie Virchow angibt, zum Teil angeboren, zum Teil aber wohl sicher erworben, und zwar sind es besonders Menschen, welche von Jugend auf wenig Muskeltätigkeit ausgeübt haben, Stubenhocker mit sitzenden Berufen und ganz besonders Personen weiblichen Geschlechtes, bei welchen schon in der frühesten Jugend die Ausbildung der Muskulatur vernachlässigt wird. Infolge derartiger Fehler in der Erziehung der Kinder und der heranwachsenden Jugend fällt der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäßsystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmaßen und des Rumpfes sehen müssen, fort oder wird in nicht genügender Weise ausgeübt, und es läßt sich mit Sicherheit annehmen, daß infolge hiervon das Zurückbleiben des Herzens und der Gefäße in der Entwicklung verschuldet wird, so daß man diese mangelhafte Ausbildung des Zirkulationssystems und infolge davon der Gesamtblutmenge zum Teil als Inaktivitäts-Hypoplasie auffassen muß.

Allgemeine Therapie der symptomatischen Anämien.

Folgende Grundsätze lassen sich für die Behandlung der symptomatischen Anämien, wie sie sich infolge der verschiedenen besprochenen Schädlichkeiten entwickeln, aufstellen:

1. Das Hauptprinzip muß naturgemäß darin liegen, die anämisierende Ursache zu beseitigen, und es dürfte nicht übertrieben sein, wenn man den Satz aufstellt, daß drei Viertel aller dieser Anämien ganz von selbst schwinden, wenn diese erste und wichtigste Bedingung erfüllt ist.

Schon hieraus ergibt sich die Wichtigkeit der Kenntnis aller im Vorangegangenen besprochenen anämisierenden Prinzipien. Auf die Frage nach der Art und Weise, wie der Indicatio causalis zu genügen ist, kann bei der außerordentlichen Verbreitung der Anämien nicht eingegangen werden; für die besonders wichtige Therapie der auf toxischer Basis entstandenen Anämien verweise ich auf das nächste Kapitel.

2. Der Aufenthalt in gut gelüfteten und sonnenbeschienenen Zimmern ist gerade für diese Kranken von größter Wichtigkeit. Einrichtungen, welche ermöglichen, die Kranken, speziell des jugendlichen Alters, im Bette ins Freie zu bringen, erweisen sich besonders nützlich.

Für die zahllosen Anämischen, die ihre Lebenszeit vorzugsweise in geschlossenen Räumen verbringen, ist der Aufenthalt im Freien, auf dem Lande, an der See, im Waldklima, im Mittelgebirge, auch eine Reise auf hoher See von größtem Nutzen und oft ohne weitere Medikation für die Heilung ausreichend.

Welcher klimatische Ort im speziellen zu wählen ist, läßt sich nur nach der Beschaffenheit des Allgemeinbefindens, des Nervensystems, des Zirkulationssystems und nach der Natur des die Anämie bedingenden Grundleidens bestimmen. Ein speziell für Anämische zu bevorzugendes Klima gibt es nicht, denn ob z. B. das Höhenklima in höherem Grade als andere klimatische Kurmittel auf die Regeneration des Blutes einzuwirken vermag, ist m. E. bisher nicht bewiesen.

Mit größter Wahrscheinlichkeit ist jede Anregung des Stoffwechsels durch reichliche Bewegung im Freien, Sportübungen, Bergsteigen usw. von günstigem Einflusse auf die Blutbildung, da letztere, wie wir oben sahen, in erster Linie von dem Sauerstoffbedürfnis beherrscht wird, mithin bei gesteigerten Muskelanstrengungen auch mit gesteigerter Zellbildung reagieren wird, zumal die günstige Einwirkung dieser Leibesübungen in der freien Natur den Appetit anregen, die Nahrungsaufnahme steigern und auch die Resorption und Assimilation der Nahrungsstoffe begünstigen.

3. Die Ernährung ist ebenfalls in vielen Fällen ohne sonstige eigentliche Therapie imstande, vollständiges Schwinden der anämischen Erscheinungen zu bewirken.

Dies ist der Fall in der Rekonvaleszenz aller schweren, fieberhaften und langdauernden Krankheiten, bei denen durch Unterernährung einerseits und durch toxische Blutzerstörungen anderseits Veränderungen der Blutmischung hervorgerufen worden sind, wie oben gezeigt wurde.

Nach derartigen Krankheiten, z. B. Abdominaltyphus, Pneumonie, nach septischen Prozessen usw. bildet sich die Anämie, nachdem der Krankheitsprozeß abgelaufen ist, lediglich durch diätetische Behandlung ohne alle Medikamente meist ganz spontan zurück, und man kann, wie mich häufige eigene Beobachtungen gelehrt haben, bei solchen Rekonvaleszenten ein ganz paralleles Ansteigen des spez. Gewichtes des Blutes, also des Eiweiß- und Hb-Gehaltes mit dem Ansteigen des Körpergewichtes beobachten.

Dasselbe Verhalten trifft man in den zahlreichen Fällen, wo entweder aus Not oder sonstigen äußeren Ursachen längere Zeit eine

ungenügende Ernährung stattgefunden hat, oder wo in Rücksicht auf Erkrankungen des Magens und Darmes eine unzureichende Nahrungszufuhr therapeutisch in Anwendung gekommen ist.

Die Diät selbst muß, sobald das anämisierende Grundleiden es gestattet, eine gemischte sein, d. h. man darf nicht einseitig durch gesteigerte Zufuhr von eiweißhaltigen Stoffen die Verluste im Blute ersetzen wollen, sondern mit Recht wird seit Alters den Bestandteilen der grünen Pflanzen, den Säuren, Salzen und auch dem darin enthaltenen Eisen ein besonders günstiger Einfluß auf anämische Prozesse zugeschrieben, ja bei gewissen anämisch-kachektischen Zuständen, wie dem Skorbut, gelten manche Pflanzensäuren, z. B. Zitronensäure, als direkte Heilmittel.

Dem in der Nahrung enthaltenen organischen Eisen kommt besonders bei den Anämien des jugendlichen Alters eine große Bedeutung zu, und ich lasse daher die nachfolgende Tabelle des neuesten Werkes von v. Bunge hier folgen, welche den Eisengehalt der verschiedensten Nährstoffe anzeigt.

100 g Trockensubstanz enthalten Milligramm Eisen:

Zucker	0	Heidelbeeren	5,7
Blutserum	0	Kartoffeln	6,4
Weißes vom Hühnerei	Spur	Erbsen	6,2—6,6
Honig	1,2	Kirschen, schwarze, ohne Stein	7,2
Reis	1,0—2,0	Bohnen, weiße	8,3
Gerstengraupen	1,4—1,5	Karotten	8,6
Weizenmehl, gebeutelt	1,6	Weizenkleie	8,8
Birnen	2,0	Erdbeeren	8,6—9,3
Datteln	2,1	Linsen	9,5
Kuhmilch	2,3	Mandeln, braune Häute	9,5
Frauenmilch	2,3—3,1	Kirschen, rote, ohne Stein	10
Pflaumen	2,8	Haselnüsse, braune Häute	13
Hundemilch	3,2	Äpfel	13
Feigen	3,7	Löwenzahn-Blätter	14
Himbeeren	3,9	Kohl, äußere grüne Blätter	17
Geschälte Haselnüsse	4,3	Rindfleisch	17
Gerste	4,5	Spargel	20
Kohl, innere gelbe Blätter	4,5	Eidotter	20—24
Roggen	4,9	Spinat	33—39
Geschälte Mandeln	4,9	Schweineblut	226
Weizen	5,5	Hämatogen	290
Trauben (Malaga)	5,6	Hämoglobin	340

Am auffälligsten ist in dieser Tabelle die Eisenarmut der Milch, und wir haben schon auf S. 53 gesehen, wie sich der auffällige Widerspruch gegenüber der Tatsache, daß der Säugling lediglich durch Milch seinen Körper aufbaut, nach den Untersuchungen Bunges durch das im Neugeborenen aufgespeicherte Reserveeisen erklärt.

Ferner ist der geringe Eisengehalt der Zerealien bemerkenswert, sobald diese ihrer Zellulose beraubt sind, die als „Kleie“ ausgeschieden und mit dem feinen Weizenmehl nicht mitgebacken wird. Es ist also ein graues Roggenbrot mit Kleie bei weitem eisenreicher, als ein feines Weizenmehlbrötchen, ein Punkt, der z. B. für die Ernährung von Kindern berücksichtigt werden muß.

Wichtig ist ferner der relativ hohe Fe-Gehalt der Kartoffeln, Erbsen, Bohnen und Linsen gegenüber dem eisenarmen Reis und Graupen, und ebenso der Eisenreichtum der grünen Kohlblätter und des Spinates gegenüber den gelben Kohlblättern.

Bei der Auswahl der Nahrungsmittel für Anämische werden wir unter Berücksichtigung dieser Eisentabelle und des eigentlichen Nährwertes aller dieser Stoffe am zweckmäßigsten so verfahren, daß wir zu einer reichlichen Milchdiät, die für alle Rekonvaleszenten Eiweiß, Zucker und Fett in der leichtest resorbierbaren Form enthält, solche Stoffe zusetzen, die leicht verdauliche Pflanzenstoffe und organische Eisenverbindungen enthalten, also der Einseitigkeit der Milchkost entgegenwirken.

Hierzu empfehlen sich für die erste Periode nach überstandenen schweren Krankheiten: Kartoffelpüree, Karottenpüree, Spinat, Spargel, Eigelb, geschabtes rohes Rindfleisch, roher Schinken und Roastbeaf, dazu Weißbrot und als Getränke außer der Milch Zitronenlimonade und leichter Rotwein.

Später geht man zu den schwerer verdaulichen Mitteln, wie Roggenbrot, Erbsen, Bohnen, Linsen und frischem Obst, über.

4. Medikamentöse Therapie. Für alle Formen von Blutarmut, an ihrer Spitze für die Chlorose, gelten seit langem Eisenpräparate als spezifische Heilmittel. Über die Wirkungsweise des Eisens existiert eine sehr umfangreiche Literatur, von der hier im wesentlichen nur die neueren Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden sollen.

Nachdem noch bis vor kurzem die Frage viel umstritten war, ob medikamentöses Fe überhaupt im Organismus zur Resorption gelange, ist durch die Untersuchungen von Quincke und Hochhaus die Resorption durch direkten Nachweis des Eisens in den verschiedenen Wegen des Verdauungskanals nachgewiesen worden. Diese Autoren fanden, daß das Eisen im Duodenum als Albuminat in den Grenzsaum der Epithelzellen, von hier in den zentralen Zottenteil und in die Mesenterialdrüsen dringt, während im Coecum und Dickdarm die Einwanderung des Fe in die Submukosa durch Leukocyten besorgt wird.

Wenn somit an der Tatsache, daß therapeutische Eisengaben zur Resorption kommen, nicht gezweifelt werden kann, so ergaben in Übereinstimmung hiermit Fütterungsversuche von Kunkel und Cloetta, daß bei Tieren mit eisenarmer Kost durch Darreichung verschiedener Eisenpräparate der Fe-Gehalt im Blute und den Organen gesteigert werden kann.

Diese Ergebnisse bestätigen lediglich die praktische Erfahrung über die Nützlichkeit der Fe-Therapie bei anämischen Zuständen, sie geben aber nicht ohne weiteres

einen Aufschluß über die Frage, ob das Fe wirklich assimiliert und zum Aufbau von Hb verwandt wird, oder ob es lediglich als Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Diese letztere Ansicht, daß Fe nur ein „Reizmittel“ sei, ist zuerst von Harnack in seinem Lehrbuche der Arzneimittellehre (1883) ausgesprochen, wo es heißt, daß das Fe auf die blutbildenden Organe wirkt, den Stoffwechsel und die Funktionen derselben begünstigt, gleichzeitig auch auf die Vasomotoren einwirkt.

Diese Ansicht wird heute von den meisten Klinikern geteilt und sie findet ihre Bestätigung in exakten analytischen Arbeiten von Abderhalden, welcher unter v. Bunges Leitung ermittelte, daß anorganisches Fe, zu eisenarmer Nahrung zugesetzt, eine Zunahme des Hb, besonders aber des Körpergewichtes bewirkt, während organisches Fe (Hämoglobin oder Hämatin) bei eisenarmer Nahrung wohl das Hb steigert, aber keinen Einfluß auf das Körpergewicht ausübt. Anorganisches Eisen, zu einer Normalnahrung zugesetzt, steigerte sowohl das Körpergewicht wie auch den Hb-Gehalt, während organisches Eisen bei sonst reichlich eisenhaltiger Nahrung gar keinen Einfluß hatte.

Hieraus ergibt sich zunächst ein wichtiger Unterschied zwischen den organischen und anorganischen Fe-Präparaten, da erstere nur bei eisenarmer Nahrung wirksam sind, und mit Recht weist Abderhalden darauf hin, daß es unrichtig ist, die teuern organischen Fe-Präparate aus der Apotheke zu holen, während doch mit Leichtigkeit genügend organisches Eisen mit der Nahrung zu verabfolgen ist.

Während das organische Fe nach Abderhalden wirklich zur Assimilation gelangt, ist dies beim anorganischen Fe nicht der Fall. Dieses dient lediglich als Reizmittel, es steigert die Zellbildung und damit den Hb-Gehalt im Marke und Blute, es steigert ferner das Körpergewicht und wirkt um so kräftiger, je mehr organisches Eisen schon in der Nahrung vorhanden ist, zu der die anorganischen Fe-Gaben hinzugefügt werden.

Diese Wirkung des Fe äußert sich nun unzweifelhaft am stärksten bei jugendlichen Individuen, ebenso wie Fe-Mangel in der Nahrung in diesem Alter evident anämisierend wirkt, im erwachsenen Alter ist die Wirksamkeit des Fe oft sehr gering, und es genügt hier, wie wir sahen, für einfache symptomatische Anämien eine zweckmäßig ausgewählte eisenhaltige Nahrung, um das entstandene Defizit zu decken.

Von den Eisenpräparaten selbst sind noch heute die älteren Mittel die zweckmäßigsten: das Ferrum carbonicum, ferrum sulfuricum, ferrum oxydatum, ferrum citricum, ferrum saccharatum, ferrum reductum usw.; ferner die Tinctura ferri chlorati aetherea, tinctura ferri composita (Marke Helfenberg), ähnlich der tinctura ferri (Athenstädt) mit Weingeist und aromatischen Tinkturen, der Liquor ferri sesquichlorati, liquor ferri phosphorici, liquor ferri sulphurici, ferner der Sirupus ferri jodati, sirupus ferri phosphorici und hypophosphorici, das Extractum ferri pomatum, das Serum lactis ferruginosum, die Pillulae Blaudii, pillulae aloeticae ferratae u. v. a.

Von den organischen Eisenalbuminaten sind zu erwähnen das Ferratin (Schmiedeberg), das Ferrum albuminatum siccum, die verschiedenen Liquores ferri albuminati, der Sirupus ferri albuminati, das Ferrum peptonatum siccum, das Carniferrin, die Eisensomatose, das Eisentropon u. a. Besonders zahlreich sind in der letzten Zeit Blutpräparate komponiert und in den Handel gebracht worden, die, mit reklamehaften Anpreisungen versehen, eine weite Verbreitung im Publikum gefunden haben, obwohl ihre Bedeutung durchaus nicht im Verhältnis zu ihren hohen Preisen steht. Ich nenne hiervon das Hämatogen, Hämalbumin, Hämol und Sanguinal, Mittel, welche lediglich die moderne Fassung einer sehr alten und weitverbreiteten Therapie, nämlich des „Bluttrinkens" darstellen, welches bis zum heutigen Tage gegen Blutarmut in den verschiedensten Ländern auf Schlachthöfen derartig ausgeführt wird, daß das lebenswarme hervorquellende Blut des abgestochenen Tieres aufgefangen und getrunken wird. Dieser ekelhaften Prozedur gegenüber stellen allerdings die erwähnten Präparate einen erheblichen Fortschritt dar, indes kann man dieselbe Wirkung des Bluteisens haben, wenn man in viel appetitlicherer, nahrhafterer und vor allem billigerer Weise das Blut in Form schmackhafter „Blutwürste" genießt, wie von Rosenstein und v. Bunge sehr richtig ausgeführt wird.

Von Mariani wird neuerdings empfohlen, Blutinfusionen in das Rektum vorzunehmen, und zwar defibriniertes frisches Hammelblut zu 2—300 ccm, wonach er schnelle Resorption und Besserung gesehen hat.

Ich selbst habe verschiedentlich frisches menschliches Blut, welches durch Aderlaß gewonnen war, bei schwer Anämischen rektal infundiert, indes ohne besonders günstige Wirkung, doch ist so viel mit Sicherheit anzunehmen, daß die roten Blutzellen imstande sind, die Darmwand zu passieren und somit in die Blutbahn zu gelangen.

Auch subkutan hat man Ferrum citricum (oder Ferr. pyrophosphoric. cum Ammonio citrico) zu 0,2 injiziert, und Jolasse empfiehlt 0,1—0,6 desselben Mittels mit Stärke als Klistier dreimal täglich zu verabfolgen.

Die zahlreichen Eisenquellen, welche wir in Deutschland und in den benachbarten Ländern besitzen, enthalten das Eisen der Mehrzahl nach als Oxydul an Kohlensäure gebunden und eignen sich daher wohl zum Trinken an Ort und Stelle, nicht aber zum Versand, da die Kohlensäure leicht entweicht und das Eisen dann ausfällt. Einige wenige Quellen enthalten schwefelsaures und noch weniger Quellen Chloreisen.

Die bekanntesten deutschen Eisenbäder sind Pyrmont im Fürstentum Waldeck, Langenschwalbach am Taunus, Bocklet (in der Nähe von Kissingen), Charlottenbrunn, Cudowa und Flinsberg in Schlesien,

Driburg im Teutoburger Walde, Elster in Sachsen, Franzensbad in Böhmen, Kohlgrub in Bayern, 900 m über dem Meere, Muskau in der Lausitz, Liebenstein in Meiningen, Freienwalde a. O. in der Mark, Polzin in Pommern, Reinerz, 500 m hoch in der Grafschaft Glatz, Steben in Oberfranken.

Von ausländischen Eisenquellen sind besonders zu nennen: Farnbühl bei Luzern, St. Moritz im Oberengadin, 1700 m über dem Meere, und Val Sinestra im Unterengadin, ferner Haarlem in Holland, Szliácz in Ungarn, Spa in Belgien.

Die Wirkung aller dieser Eisenquellen besteht sicher nicht bloß in ihrem Gehalte an Fe, sondern daneben in der Anregung des Stoffwechsels durch Klimawechsel und steten Aufenthalt in frischer Luft, so daß man tatsächlich manche schwere Anämische in diesen Kurorten zur Genesung kommen sieht, die in der Familie wenig Besserung trotz aller angewandter Eisenmittel zeigten.

Außer dem Eisen übt das Arsen einen direkten Einfluß auf die Blutbildung aus und erweist sich besonders bei den Anämien der Erwachsenen dann als wirksam, wenn das Eisen versagt. Da die Arsentherapie gerade bei den perniziösen Formen der Anämie ihre auffälligsten Erfolge zeitigt, so wird sie im nächsten Kapitel ausführlich abgehandelt werden.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin und da, wo konstitutionelle Syphilis mitspielt, das Jod in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus usw., keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Massage, Bäder, Abreibungen und Gymnastik sind zur Beförderung der Zirkulation und zur Anregung des Stoffwechsels bei anämischen Rekonvaleszenten meist von bester Wirkung.

V. Kapitel.

Die progressive perniziöse Anämie.

Die im vorliegenden Kapitel abzuhandelnde Krankheitsform wurde im Jahre 1868 von Biermer anatomisch und klinisch zuerst genauer präzisiert und damit der Pathologie einverleibt.

Seit dieser Zeit ist eine überaus umfangreiche Literatur über diese Krankheit entstanden und die Anschauungen über das Wesen derselben

sind heute noch geteilt, doch liegt es nicht in dem Zwecke dieses Buches, auf diese Kontroversen einzugehen, vielmehr sollen hier nur die praktisch bedeutungsvollen Punkte näher erörtert werden.

Man versteht unter perniziöser Anämie eine schwere, mit Adynamie und hämorrhagischer Diathese verlaufende Erkrankung, bei welcher degenerative Veränderungen der roten Blutzellen zu einer so hochgradigen Verschlechterung der Blutmischung führen, daß das Leben nicht weiter gefristet werden kann, und die Kranken demgemäß infolge dieser Anämie sterben.

Diese Degeneration der roten Zellen kann entweder durch Giftwirkungen irgend welcher Art auf die zirkulierenden Zellen hervorgerufen werden oder durch pathologische Neubildung der Zellen im Knochenmarke infolge organischer Destruktion oder funktioneller Insuffizienz des Markes.

Nur diese Erkrankungsfälle sind als perniziöse Anämie zu bezeichnen, nicht aber solche, bei welchen Organerkrankungen wie Karzinose, Eiterungen, Malaria, Entozoen zu schweren Blutveränderungen führen und ferner ebensowenig solche, bei welchen keine Degenerationen der roten Zellen, sondern nur Abnahme der Gesamtzahl bei intakter Beschaffenheit der Zellen selbst wahrzunehmen ist, und bei welchen bis sub finem vitae noch ein derartiges Quantum von roten Zellen vorhanden ist, daß das Leben damit sehr wohl gefristet werden könnte. Es dürfen nur solche Fälle als perniziöse Anämie bezeichnet werden, bei welchen unzweifelhaft die Degeneration der roten Zellen eine so hochgradige wird, daß der Tod hierdurch allein bedingt wird.

Vorkommen und disponierende Schädlichkeiten.

Die perniziöse Anämie gehört keineswegs zu den sehr seltenen Krankheiten, sondern findet sich besonders in großen Städten verhältnismäßig häufig, wie die Statistiken der großen Krankenhäuser, z. B. in Berlin, ergeben, aus welchen Lazarus für den Zeitraum von 1887 bis 1898 274 Krankengeschichten von perniziöser Anämie ermittelt hat, welche 2‰ sämtlicher innerer Erkrankungen ausmachten. Ob in der ländlichen Bevölkerung die Krankheit tatsächlich seltener vorkommt, läßt sich wegen der Schwierigkeit derartiger Statistiken nicht bestimmt sagen.

Seit den Mitteilungen von Biermer, Gusserow und Eichhorst ist es bekannt, daß in der Schweiz und anscheinend besonders in der Gegend von Zürich diese Krankheitsfälle verhältnismäßig häufig zur Beobachtung kommen, während anderseits z. B. von München be-

richtet wird, daß hier perniziöse Anämien nur äußerst selten auftreten. Worauf das gehäufte Vorkommen in der Schweiz beruht, ist noch bis heute absolut unklar.

In bezug auf das Lebensalter, in dem die Krankheit zur Entwicklung kommt, ist zu bemerken, daß das dritte bis vierte Dezennium augenscheinlich am stärksten bevorzugt ist, doch kommen vereinzelte Fälle schon in frühester Jugend vor, und auch in höherem Alter kann sich die Krankheit entwickeln. Ich selbst beobachtete eine 62jährige Arbeiterfrau mit den ausgeprägten Symptomen dieser Krankheit, welche eine derartige Besserung ihres Zustandes erfuhr, daß sie als geheilt entlassen werden konnte.

Von den Geschlechtern ist, wie alle Statistiken lehren, das weibliche Geschlecht unzweifelhaft bei weitem häufiger von der Krankheit befallen. So waren von den erwähnten 274 Kranken der Berliner städtischen Krankenhäuser 172 weiblichen und 102 männlichen Geschlechts.

Erwähnenswert ist, daß die Krankheit in den ärmeren Ständen allem Anschein nach häufiger als in den wohlhabenderen auftritt, wenn es auch unzweifelhafte Beobachtungen gibt, bei welchen sich das typische Krankheitsbild bei Angehörigen der bestsituierten Stände entwickelt.

Für die Diagnose und das Verständnis dieser Krankheit ist die Erforschung der Entwicklung der Krankheit von größter Wichtigkeit, und es muß daher der genauesten Erhebung der Anamnese in solchen Fällen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es sei hierbei ausdrücklich hervorgehoben, daß es bei diesen Kranken nicht genügt, den allgemeinen Daten über die Vorgeschichte, wie sie nach klinischem Gebrauche in bezug auf frühere Erkrankungen, subjektive Wahrnehmungen usw. festgestellt werden, nachzuforschen, sondern es ist unbedingt notwendig, über die tägliche Lebensweise dieser Kranken, die Art ihrer Ernährung, ihrer Beschäftigung, Wohnung usw. die genauesten Nachforschungen anzustellen.

Folgende Punkte sind in der Vorgeschichte dieser Krankheit besonders zu berücksichtigen. Über den Beginn der Krankheit lauten fast immer die Angaben übereinstimmend dahin, daß die Entwicklung der Blutarmut sich ganz allmählich schleichend und dauernd zunehmend gestaltet hat, ohne daß besonders sinnfällige Ursachen bei der Entstehung mitgewirkt haben. Seltener wird angegeben, daß das Leiden im Anschlusse an überstandene Krankheiten, z. B. Influenza oder Typhus sich entwickelt hat. Ferner ist von Wichtigkeit das Überstehen von Syphilis, ferner überstandene Schwangerschaften und Geburten, sowie allgemeine schwächende Einflüsse, wie z. B. langdauernde Laktation. Die Verhältnisse der Ernährung erfordern

die sorgfältigste Beachtung, da eine quantitativ und qualitativ schlechte Kost unzweifelhaft oft die Entstehung der Krankheit begünstigt.

Eine häufige Angabe ist ferner, daß die Kranken allmählich vollständig den Appetit verloren haben, wodurch wiederum die Nahrungsaufnahme sich noch ungünstiger gestaltet hat. Im engen Anschlusse hieran lauten die Angaben über die Verdauung dahin, daß in den meisten Fällen Störungen irgend welcher Art schon lange Zeit bestanden haben. Ein Gefühl von Völle im Unterleib, Auftreibung des Leibes, Verstopfung abwechselnd mit Durchfällen, Blähungen werden fast ausnahmslos geklagt, und besonders sind es wiederum Frauen und zwar besonders solche, bei welchen durch verschiedene überstandene Graviditäten die Muskulatur der Bauchdecken erschlafft ist, wodurch sich Lageveränderungen und muskuläre Erschlaffungen der Därme entwickelt haben.

Wichtig sind auch bei vielen Frauen nicht nur der niederen, sondern meist noch in stärkerem Maße der wohlsituierten Stände die Angaben über das Verhalten der Stuhlentleerungen, und nicht selten bekommt man die Auskunft, daß diese seit Monaten und Jahren nur etwa zwei- bis dreimal, manchmal noch seltener in der Woche erfolgen. Bekanntlich sind es besonders die Hysterischen, bei welchen sich diese Unregelmäßigkeiten oft in ganz erstaunlicher Weise ausbilden.

Bei den Frauen höherer Stände sind es ferner besonders geistige Überarbeitungen, welche in übertriebenem Maße und auf Kosten einer gesundheitsmäßigen Ernährung des Körpers ausgeführt werden, wozu häufig auch noch körperliche Strapazen kommen, wie sie die Berufsarten verschiedener weiblicher Erwerbszweige heutzutage mit sich bringen. Dazu kommt, daß im harten Kampfe ums Dasein von Frauen und Mädchen diese starken körperlichen und geistigen Strapazen meist ohne Rücksicht auf das allgemeine Wohlbefinden, z. B. auf bestehende Menstruation ausgeführt werden müssen, so daß sich hier für den an und für sich empfindlicheren und weniger widerstandsfähigen weiblichen Organismus eine ganze Reihe von Schädlichkeiten häuft.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Anamnese ist das Bestehen chronischer Blutungen, welche besonders aus chronischen Magengeschwüren stammen können und sich daher vornehmlich dann finden, wenn noch anderweitige auf Ulcus ventriculi deutende Beschwerden vorhanden sind. Ferner sind es chronische uterine Blutungen und chronische hämorrhoidale Blutungen, die als Ursache für die Entwicklung einer perniziösen Anämie in Frage kommen.

Endlich sind Nachforschungen über etwaige Giftwirkungen von großer Wichtigkeit, wobei es sich sowohl um solche Gifte handelt, welche durch die Atmung, wie auch durch die Verdauungsorgane aufgenommen werden können. Es kann sich hier z. B. um chronische

Kohlenoxydeinatmungen handeln, wie ich selbst bei einer Plätterin beobachtete, bei welcher chronische Einatmungen geringer Kohlenoxydmengen mit aller Wahrscheinlichkeit als Grundursache des Leidens anzusehen waren. Ferner ist besonders an chronische Vergiftungen mit Blei, Arsen, vielleicht auch Morphin und anderen selteneren Stoffen zu denken.

Symptome.

Das auffälligste Symptom dieser Krankheit besteht in der starken **Blässe** der Patienten, welche sich an der ganzen Haut, besonders aber auch an den Schleimhäuten in deutlichster Weise ausprägt, speziell fällt das vollständige Erblassen der Lippen in die Augen. Häufig spielt die Blässe unserer Kranken ins Graue oder Gelbliche und bedingt eine allgemeine fahle Färbung der Haut.

Der Gesichtsausdruck der Kranken ist schwer leidend, das Fettpolster und die Muskeln sind in mäßigem Grade abgemagert, aber nur sehr selten in derartig starkem Maße, wie man es bei Anwesenheit maligner Tumoren findet. Die Muskeln selbst sind ungemein welk, schlaff und kraftlos, alle Bewegungen werden in einer Weise ausgeführt, daß man die starke Anstrengung spürt, die sie dem Kranken kosten. Die Haut ist im übrigen meist trocken und schuppt leicht.

In vorgeschrittenen Fällen finden sich Blutungen zumeist in Form kleiner Petechien besonders an den Streckseiten der Extremitäten und manchmal in großer Massenhaftigkeit und Ausdehnung. Diese Hautblutungen, welche stets einen hohen Grad vorgeschrittener Kachexie andeuten, pflegen mit Blutungen anderer Organe gleichzeitig vorzukommen, und zwar sind es besonders Blutungen in der Retina, die häufig schon in frühen Stadien zu beobachten sind, ferner Blutungen der Schleimhaut des Mundes, der Nase und der oberen Luftwege. Außerdem finden sich bei vorgeschrittenen Krankheitsfällen Ödeme an den Beinen, am Rücken, gegen Ende des Lebens auch in den serösen Höhlen der Brust und des Bauches.

Diese hämorrhagische Diathese ist hier wie bei anderen Kachexien, z. B. Schrumpfniere, Lebercirrhose, Leukämie und Pseudoleukämie ein toxhämisches Zeichen, welches auf die Anwesenheit deletärer Stoffe in der Blutzirkulation hindeutet. Sie unterscheidet daher diese perniziösen Anämien von der großen Mehrzahl der symptomatischen Anämien leichteren Grades und bildet somit einen sicheren Anhaltepunkt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung.

Am **Zirkulationsapparat** fällt eine sehr geringe Entwicklung der Hautgefäße auf. Die Hautvenen erscheinen bei längerem Bestehen der Krankheit schlaff und von geringem Volumen.

Das Herz zeigt, nach meiner Erfahrung, meist normale Perkussionsgrenzen oder eine mäßige Verbreiterung der Grenzen sowohl nach rechts als nach links.

Die Herztöne sind auffälligerweise in manchen schon weit vorgeschrittenen Fällen ganz oder fast ganz rein, während sich in anderen Fällen systolische Geräusche an allen Ostien und in ganz vereinzelten Fällen diastolische Geräusche bemerkbar machen, die, wie die Obduktion zeigt, nicht auf organischen Klappenveränderungen beruhen. In einzelnen wenigen Fällen findet man auch das sonst vorzugsweise bei Chlorose vorkommende Venengeräusch. Der Puls ist beschleunigt, meist klein, leicht unterdrückbar, häufig auffällig dikrot.

Der **Respirationsapparat** zeigt meist eine Beschleunigung der Atmung, welche ebenso wie die Pulsbeschleunigung durch die Verminderung der Sauerstoffträger im Blute zu erklären ist und in vorgeschrittenen Stadien manchmal zu einer qualvollen Dyspnoe führt. Blutungen in den oberen Luftwegen wurden bereits erwähnt.

Am **Verdauungsapparate** finden sich folgende wichtige Veränderungen. In den meisten Fällen von perniziöser Anämie besteht eine auffällige Appetitlosigkeit, welche sich geradezu bis zum Widerwillen gegen Speisen jedweder Art steigern kann.

Im Munde findet sich öfters Entzündung der Schleimhaut, welche eine wichtige ätiologische Bedeutung besitzt, da durch das Verschlucken von Entzündungs- und Fäulniserregern besonders günstige Bedingungen für die Bildung von Giftstoffen im Magen und Darm gegeben werden. Im Magen findet sich in der Mehrzahl der Fälle keine freie Salzsäure. Auch die motorische Kraft ist häufig herabgesetzt. Erbrechen tritt bei einigen Fällen auf, und bei vorgeschrittenen Fällen können sich blutige Schleimmassen in dem Erbrochenen finden, welche manchmal den Verdacht auf Carcinoma ventriculi erwecken können, tatsächlich aber Folgeerscheinungen der hämorrhagischen Diathese sind.

Von seiten des Darmes bestehen Funktionsstörungen, die sich in der Mehrzahl der Fälle durch auffällige Verstopfung, meist verbunden mit Koprostase äußern, während in anderen Fällen mehr Durchfälle auftreten, welche mit Perioden von Verstopfung abwechseln. Sehr häufig findet man auffällige Schlaffheit der Bauchdecken mit Meteorismus, Druckempfindlichkeit an verschiedenen Stellen des Abdomens.

Diese Veränderungen in der Darmtätigkeit spielen, wie wir weiterhin sehen werden, eine besonders wichtige Rolle in der Ätiologie vieler Fälle von perniziöser Anämie und bedürfen daher einer eingehenden Berücksichtigung, ebenso andere Darmveränderungen, wie z. B. Strikturenbildung und Darmblutungen.

Am Nervensystem finden sich überaus zahlreiche Krankheitserscheinungen, und zwar fallen bei manchen dieser Kranken Veränderungen der Psyche auf, indem die Kranken eine eigentümliche geistige Schlaffheit, Teilnahmlosigkeit und Apathie zeigen, die sich in einigen Fällen bis zur völligen Melancholie steigern kann, während bei anderen Kranken wiederum Erregungszustände mit Delirien auftreten, die sich bis zu wahren Tobsuchtsanfällen steigern können. Diese psychischen Depressions- und Exzitationszustände spielen für die Praxis eine besonders wichtige Rolle, weil sie in vielen Fällen die so überaus wichtige Ernährung der Patienten in unangenehmster Weise erschweren. Sie sind im übrigen durchaus transitorischen Charakters und schwinden in den günstig verlaufenden Fällen bei der Besserung des allgemeinen körperlichen Zustandes.

Außer diesen psychischen Alterationen kommen Veränderungen im Nervensystem in allerverschiedensten Formen zur Beobachtung. Ganz gewöhnlich sind Störungen der Sensibilität, die sich in Anästhesien oder Parästhesien der Gliedmaßen äußern, während Schmerzempfindungen verhältnismäßig selten sind. Ferner findet man in manchen Fällen Aufhebung der Patellarreflexe und schwankende Körperhaltung bei geschlossenen Augen, doch ist dieses letztere Symptom bei der allgemeinen Muskelschwäche meist nicht eindeutig.

Sehr häufig kommen schwere organische Veränderungen am Zentralnervensystem vor, bestehend in Blutungen und Degenerationsherden, welche sich hauptsächlich im Rückenmarke und hier wiederum am Halsmarke finden, während zerebrale Herde sehr viel seltener sind.

Interessant sind die Beobachtungen von Bödecker und Juliusberger, welche in zwei Fällen eher das Auftreten der Rückenmarkssymptome als der schweren Blutveränderungen konstatierten und daraus den Schluß ziehen, daß beide Prozesse nur koordiniert durch dieselbe Schädlichkeit hervorgerufen werden, eine Ansicht, welche auch von den meisten anderen Autoren auf diesem Gebiete heute geteilt wird.

Hiernach hätte man sich vorzustellen, daß Giftstoffe, welche im Blute zirkulieren, in gleicher Weise schädigend auf die roten Blutkörperchen wie auf die nervösen Zentralorgane einwirken, eine Ansicht, welche sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, denn auch schon bei leichteren Erkrankungen des Blutes läßt sich, wie ich seit längerer Zeit hervorgehoben habe, in vielen Fällen eine auffällige Koinzidenz mit Erkrankungen des Nervensystems leichteren Grades konstatieren, so daß sich ganz allgemein der Satz vertreten läßt, daß Schädlichkeiten für das Blutsystem und Nervensystem in vielen Fällen identisch sind und gleichzeitig ihre

Wirkung äußern können. Es wäre aber auf der anderen Seite wohl zu weit gegangen, wenn man von dieser Erfahrung ausgehend alle Nervenerscheinungen bei perniziöser Anämie auf Giftwirkungen zurückführen wollte, denn unzweifelhaft führt schon die Verringerung der Blutzufuhr an sich zu Alterationen des Nervensystems, wie man bei gewissen Störungen der Blutzufuhr nach dem Gehirn beobachten kann, wobei Sensibilitätsstörungen, zumal des Tastsinnes, Aufhebung der Reflexe und schließlich sogar grobe anatomische Veränderungen hervorgerufen werden können, ohne daß hierbei von Giftwirkung die Rede wäre.

Man wird also bei der Analysierung der Symptome des Nervensystems unterscheiden müssen zwischen den dauernden, auf organischer Läsion beruhenden Ausfallerscheinungen und den vorübergehenden, welche zum Teil wohl ebenfalls durch Giftstoffe, zum Teil aber auch wohl durch mangelhafte Versorgung der nervösen Zentralapparate mit Sauerstoff zu erklären sind. Veränderungen an den peripherischen Nerven kommen anscheinend gar nicht oder nur selten zur Beobachtung.

Der Stoffwechsel der perniziös Anämischen beansprucht in Rücksicht auf die ganze Deutung des Krankheitsbildes ein besonderes Interesse. Von jeher fiel bei der Betrachtung dieser Kranken auf, daß zwar eine unzweifelhafte allgemeine Kachexie bestand, aber doch keine so starke Abmagerung wie bei der Karzinom-Kachexie, daß vielmehr das Fettpolster und auch die Muskulatur selbst in weit vorgeschrittenen Fällen ein verhältnismäßig gut erhaltenes Volumen zeigen können. Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, daß ein besonders gesteigerter Gewebsverlust bei diesen Kranken nicht vorhanden sei, und bei exakten Stoffwechseluntersuchungen hat sich gezeigt, daß die Fähigkeit dieser Kranken, leicht verdauliche Eiweißstoffe und Fett zu assimilieren, keineswegs gestört ist.

Es ist indes zu berücksichtigen, daß aus technischen Gründen dem Kranken nur die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel, wie Milch, Zucker, Butter, Weißbrot, Schabefleisch gereicht wurden, so daß man nur so viel mit Sicherheit sagen kann, daß die perniziös Anämischen imstande sind, die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel in normaler Weise auszunutzen, während aus naheliegenden Gründen derartige Versuche mit schwer verdaulicher, grober gemischter Kost nicht gemacht sind, so daß man nicht so weit gehen darf, aus der Assimilationsfähigkeit dieser Patienten für leicht resorbierbare Stoffe eine allgemeine Intaktheit ihrer Assimilation zu schließen.

Neuere Stoffwechseluntersuchungen, welche Rosenquist bei schwerer Bothriocephalusanämie ausführte, ergaben, daß bei längerer Beobachtungszeit deutliche periodische Unterschiede im N-Stoffwechsel auftreten, und daß auf Zeiten des gesteigerten Eiweißzerfalls

infolge der Produktion von Giftstoffen durch den Wurm andere Perioden folgen, in denen trotz der Anwesenheit des Wurmes die N-Zersetzung zurückgeht und sogar eine N-Retention eintreten kann.

Mit Recht schließt Rosenquist, daß bei anderen perniziösen Anämien ein gleiches Verhalten anzunehmen ist, was ja auch aus den Untersuchungsergebnissen der oben zitierten Autoren hervorgeht.

Tatsächlich bestehen, wie die Erfahrungen bei den in Heilung übergehenden Fällen ergaben, auf der Höhe der Erkrankung durchweg erhebliche Gewichtsverluste, und mit der fortschreitenden Besserung des Blutbefundes geht eine Zunahme des Körpergewichtes durchweg parallel, wie die am Schlusse beigefügten Krankengeschichten zeigen.

Diese Erscheinung erklärt sich zum Teil aus der für gewöhnliche grobe Kost unzweifelhaft verringerten Resorptionsfähigkeit des Darmes, zum Teil aus der hochgradigen Appetitlosigkeit, die zu vollständiger Inanition führen kann, und schließlich ebenfalls aus der zeitweise eintretenden Steigerung des Stoffzerfalls.

Auch über den Sauerstoffverbrauch dieser Kranken liegen Untersuchungen vor, welche ergeben haben, daß derselbe sich in vollständig normalen Grenzen abspielt, so daß man annehmen muß, daß das Blut dieser Kranken trotz der außerordentlich großen Verminderung des Hämoglobins vollständig imstande ist, das Sauerstoffbedürfnis des Kranken zu decken.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Auftreten von pathologischen Produkten des Eiweißstoffwechsels, welche man nach allen bisherigen Beobachtungen in engen Zusammenhang mit der Entstehung dieser schweren Anämien bringen muß. So findet man im Urin dieser Kranken der Mehrzahl nach auffällige Mengen von Indikan, welches, an und für sich verhältnismäßig indifferent, einen sicheren Maßstab für die Bildung von Produkten der Eiweißfäulnis abgibt, so daß wir aus der größeren oder geringeren Menge dieses Farbstoffes einen deutlichen Hinweis auf vermehrte Eiweißfäulnis im Darme besitzen, und von fast sämtlichen Autoren auf diesem Gebiete wird das auffällig häufige und starke Auftreten von Indikan bei diesen Kranken betont. Auch kann ich nach eigenen Erfahrungen hinzufügen, daß die Indikanausscheidungen schwinden, sobald die Krankheit in Besserung übergeht.

Von Bedeutung ist ferner das Auftreten von Hydrobilirubin im Urin, welches unter den gegebenen Verhältnissen auf einen vermehrten Untergang von roten Blutkörperchen bezogen werden kann. Tatsächlich läßt sich eine vermehrte Ausscheidung desselben im Urin in vielen Fällen nachweisen, doch kann man einen wirklichen Parallelismus

zwischen diesen Ausscheidungen und dem Verhalten der Blutmischung aus mancherlei Ursachen nicht konstruieren.

Albuminurie besteht in einzelnen Fällen, doch ist dieses Symptom eins der selteneren und von keiner besonderen Bedeutung.

Leucin und Tyrosin, Azeton und Azetessigsäure sind in einzelnen Fällen als Zeichen hochgradigen Protoplasmazerfalls im Urin gefunden worden, sie gehören aber keineswegs zum Bilde der gewöhnlichen perniziösen Anämie. Diazo-Reaktion tritt nie auf.

Die Körperwärme der perniziös Anämischen ist in vielen Fällen, wie schon Biermer beobachtete, zeitweise gesteigert, und nach eigenen Erfahrungen kann ich hinzufügen, daß nur sehr wenig Fälle von perniziöser Anämie ohne jegliche Temperatursteigerung verlaufen. Ein besonderer Typus des Fiebers ist bei diesen Kranken nicht zu erkennen, vielmehr handelt es sich um eine Febris irregularis, welche zumeist keine hohen Grade erreicht, selten über 39° steigt, manchmal in schweren Fällen den ganzen Krankheitsverlauf begleitet, manchmal wiederum vorübergehend auftritt. In mehreren Fällen bekam ich Patienten mit febriler Störung zur Beobachtung und hatte den Eindruck, als ob nach dem allmählichen Herabgehen der Temperatur ein Umschlag zur Besserung erfolgte, sobald das Fieber geschwunden war.

Das Verhalten des Blutes.

Das Blut als Ganzes zeigt, wie schon anfangs erwähnt, von allen Organen die schwersten Veränderungen. Die Farbe des Blutes ist auffällig blaß, der einzelne Tropfen erscheint in hohem Maße wässerig, so daß bei dem Auffangen desselben auf einem Objektträger makroskopisch betrachtet zumeist nur in der Mitte ein wirklich roter Farbenton zu bemerken ist, während die Peripherie des Tropfens vollkommen wasserklar erscheint.

Diese schon makroskopisch wahrnehmbare Verwässerung des Blutes prägt sich in exakter Weise an dem Verhalten des spezifischen Gewichtes aus, welches bei schweren Fällen bis unter 1030 sinkt und ebenso an dem Verhalten der Trockenrückstände, welche bis unter 10% heruntergehen können, so daß das Blut mehr als 90% Wasser enthält, gegenüber 78% in der Norm. Berücksichtigt man, daß das Blutserum eines Gesunden ein spezifisches Gewicht von 1030 und einen Trockenrückstand von 10% aufweist, so ergibt sich, daß die Gesamtkonzentration des perniziös anämischen Blutes in schweren Fällen bis unter die des normalen Blutserum heruntergehen kann.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist stark herabgesetzt, ein Punkt, welcher von chirurgischer Seite, wenn es sich darum handelt, an derartigen Kranken irgend einen operativen Eingriff vorzunehmen,

wohl gewürdigt werden muß, da die Blutstillung bei diesen Patienten auf große Schwierigkeiten stößt.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist nach den übereinstimmenden Befunden aller Autoren bei diesen schweren anämischen Zuständen in hohem Grade verringert. Wenn der geschilderte Symptomenkomplex deutlich ausgeprägt ist, findet sich stets im Blute eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa den fünften Teil des Normalen, d. h. die Zahlen halten sich in der Höhe von durchschnittlich einer Million im Kubikmillimeter, sie können aber beträchtlich weiter auf den zehnten Teil des Normalen, ja sogar noch weiter unter diesen Wert heruntersinken, und die niedrigste in der Literatur deponierte Zahl dürfte wohl die von Quincke bei einem Falle gefundene sein, welche 143000 rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter betrug.

Die Zählungen der roten Blutkörperchen haben gerade bei diesen schweren Anämien eine hohe Bedeutung, denn hier spricht sich der Grad der Blutarmut weniger in einer Herabsetzung des Hb-Gehaltes, auch nicht wie bei hydrämisch-kachektischen Zuständen in Verwässerung des Plasma aus, sondern hier handelt es sich ganz vorzugsweise um eine numerische und — wie wir gleich sehen werden — morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen, welche dem Blutbefunde das charakteristische Gepräge verleiht.

Es können daher bei diesen Krankheitszuständen die Zählresultate der roten Blutkörperchen einen wertvollen Maßstab für die Beurteilung der Schwere des Falles, ganz besonders auch für die Besserung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes liefern, vorausgesetzt natürlich, daß nicht komplizierende Symptome, wie Diarrhöen usw., die Konzentration des Blutes nach dieser oder jener Richtung hin beeinflussen.

Eine Schwierigkeit bei diesen Zählungen liegt darin, daß sich häufig so starke Destruktionen der roten Zellen zeigen, daß man bei der Betrachtung der in der Zählkammer enthaltenen Zellen kaum entscheiden kann, ob diese oder jene Form auch als vollwertige Zelle anzusehen ist.

Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen sind auf der Höhe der Erkrankung stets sehr intensiv ausgeprägt. Schon im frischen Blutströpfchen sieht man eine auffällige Differenz in der Größe der einzelnen Blutscheiben, die zum Teil fast den doppelten Durchmesser eines normalen Erythrocyten, zum Teil ungemein kleine Dimensionen aufweisen können. Genaue Messungen besonders von Laache und Schaumann haben ergeben, daß die Durchmesser der roten Blutkörperchen zwischen 13 und 4 μ schwanken, es gibt aber nicht selten auch noch größere und anderseits wieder völlig zwerghafte Körperchen.

Die großen Formen — Makrocyten — zeigen zumeist einen verhältnismäßig blassen Leib; die Delle und damit die physiologische Biskuitform ist an diesen Körperchen wenig ausgeprägt. Die Mikrocyten zeigen diese normale Konfiguration dagegen sehr deutlich.

Das Hervorstechendste dieses Blutbildes ist, entsprechend dem Wesen der ganzen Krankheit, der exquisit degenerative Charakter der morphologischen Veränderungen, von denen in erster Linie zu nennen sind die Poikilocyten, welche bei einfachen sekundären Anämien nur sehr selten in derartiger Menge und Formverschiedenheit vorkommen wie bei diesen Kranken. Man findet hier die merkwürdigsten verzogenen und mißgestalteten Formen der Blutzellen, Birnformen, Hantelformen, Spindel- und langgestreckte Formen, bis herab zu ganz kleinen Partikelchen, welche man als Krüppelformen bezeichnet. Diese kleinsten Formen können im frischen Präparate geringfügige Eigenbewegung zeigen, welche zeitweise zu dem Irrtum geführt hat, daß es sich hierbei um lebende Mikroorganismen handele, welche die Erreger der Krankheit seien. Es handelt sich indessen, wie gesagt, bei diesen kleinen Zellpartikelchen lediglich um Kontraktilitätserscheinungen des Zellplasma.

Als weiteres degeneratives Zeichen ist in diesen Fällen die Polychromatophilie anzusehen, die sich am ausgesprochensten auf der Höhe der Erkrankung findet, und unter diesen Umständen also, wenigstens zu einem Teil nicht als Ausdruck der Jugendlichkeit der Zelle, sondern der Degeneration angesehen werden muß. Diese Deutung wird um so sicherer sein, je weniger regenerative jugendliche Typen (Normoblasten) im Blute vorhanden sind.

Noch sicherer zeigt das Auftreten der körnigen Degeneration die direkte Einwirkung deletärer Stoffe auf die Erythrocyten, und man kann nicht selten einen genauen Parallelismus in der Zahl der körnig degenerierten Zellen und dem Verlaufe der Krankheit nachweisen.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß diese körnig degenerierten Erythrocyten sich nicht im Knochenmarke dieser Kranken finden, daß sie mithin für eine direkte Giftwirkung in der Zirkulation sprechen. Daß sie gelegentlich bei derartigen Anämischen fehlen können, erklärt sich einerseits aus der verschiedenen Ätiologie derselben, da es sich nicht bei allen Formen um aktive Giftwirkungen handelt, anderseits aus dem Umstande, daß zeitweise bei den toxogenen Formen Intermissionen in der Giftwirkung vorkommen.

Als regenerative Formen sind die kernhaltigen roten Zellen anzusehen, welche zumeist in mittlerer Größe mit kleinem, intensiv gefärbtem Kerne auftreten, der, wie eben erwähnt, nicht selten Zeichen der Auflösung und des Zerfalles darbietet.

Tafel IV.

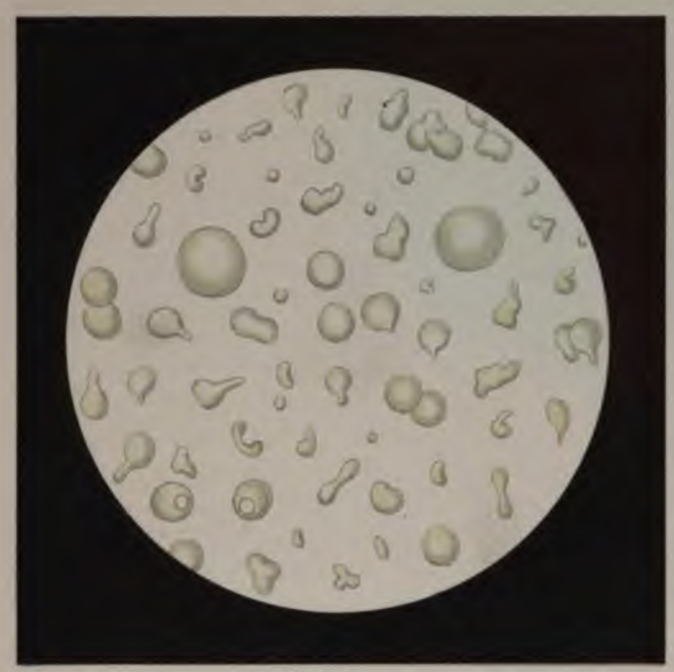


Fig. 1.

Frisches Blutpräparat von perniciöser Anämie.

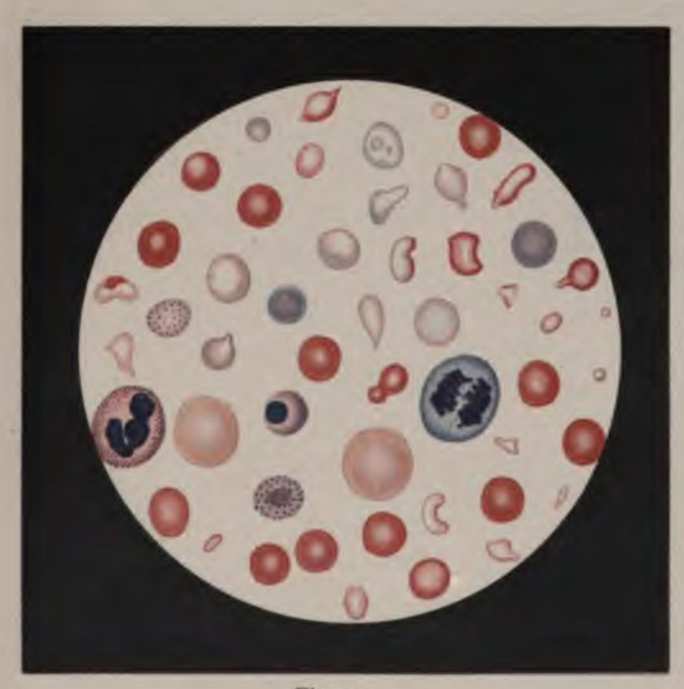


Fig. 2.

Blut bei perniciöser Anämie.
Makrocyten, Mikrocyten, Poikilocyten, körnig degenerierte Zellen,
Normoblast in der Mitte, Megaloblast mit Kernteilung.

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Ferner wurden zuerst von Askanazy, Troje und Luzet, später wohl von allen, die derartiges Blut untersucht haben, Mitosen der Erythroblasten gefunden.

Die Mehrzahl der Erythroblasten zeigt polychromatophile Färbung des Zelleibes und zwar am ausgesprochensten die mitotischen Formen.

Bemerkenswert sind solche perniziösen Anämien, bei welchen kernhaltige rote Zellen in großer Massenhaftigkeit vorkommen, denn diese Erscheinung deutet auf eine besonders lebhafte Neubildung im Knochenmarke hin, ist mithin also als ein günstiges Zeichen aufzufassen. Besonders bei jugendlichen Individuen pflegt man diese Erscheinung anzutreffen.

Ebenso müssen diejenigen Fälle besonders beachtet werden, bei welchen kernhaltige rote Zellen gar nicht oder nur sehr spärlich bei längerer Beobachtung gefunden werden. Denn hier muß im Gegensatz zu dem eben geschilderten Vorgange angenommen werden, daß die Regeneration der Zellen im Marke nur eine langsame ist, so daß es zur vorzeitigen Einschwemmung unfertiger, d. h. kernhaltiger Zellen in die Blutbahn nicht kommt. Auf die Bedeutung dieses Ereignisses für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes werden wir weiterhin zurückkommen.

Grosse kernhaltige Formen (Megaloblasten) sind bekanntlich von Ehrlich zuerst im Blute dieser Kranken nachgewiesen worden, und werden von diesem Autor, sowie von seinen Schülern, für das entscheidende Merkmal des perniziös anämischen Blutes angesehen. Diese Ansicht basiert auf der Anschauung, daß das Knochenmark bei diesen Krankheiten vorzugsweise den megaloblastischen Regenerationstypus zeige, der dem normalen Knochenmarke des Erwachsenen völlig fremd sei und lediglich im embryonalen Leben vorkomme, so daß nach Ehrlich die Blutbildung bei der perniziösen Anämie einen Rückschlag ins Embryonale erfährt.

Diese Ansicht ist aus anatomischen und aus klinischen Gründen nicht mehr haltbar, da weder die megaloblastischen Markveränderungen typisch für perniziöse Anämie sind, noch auch das Auftreten von Megaloblasten einzig bei dieser Krankheit beobachtet wird.

Die meisten Kliniker stehen auf dem von mir seit längerer Zeit vertretenen Standpunkte, daß die Megaloblasten lediglich ein sicheres Zeichen **für die Schwere der Anämie**, nicht aber ein charakteristisches Zeichen einer bestimmten Form, wie der perniziösen Anämie seien.

Der Hämoglobingehalt des Blutes ist im ganzen beträchtlich herabgesetzt, wie das bei der starken Verminderung der Zahl der Zellen nicht anders zu erwarten ist. Strittig ist dagegen die Frage, ob die einzelnen roten Blutzellen ebenfalls hämoglobinarm sind, oder

nicht. Diese Frage hat man durch vergleichende Untersuchungen mittels Zählung der Zellen und Hämoglobinometer dahin beantwortet, daß ein relativer Hb-Reichtum der Zellen bestehe, da die Hb-Werte, auf die Zahl der Zellen berechnet, einen höheren Gehalt der einzelnen Zelle ergaben, als bei normalen Zahlen der Zellen und des Hb.

Die Hb-Untersuchungen müssen indes in diesen Fällen mit größter Vorsicht aufgenommen werden, da die Fehlerquellen der Hämoglobinometer bei so schweren Anämien viel zu groß sind, um die Hb-Werte in eine direkte Relation zu den Zahlenwerten der Zellen bringen zu können. Die Zahlen selbst aber sind, wie ein Blick auf die Tfl. IV lehrt, sehr schwierig zu bestimmen, da man sich fragen muß, welche dieser Zellgebilde als wirkliche Erythrocyten zu zählen sind. Da man selbstredend all die kleinen Krüppelformen nicht mitzählen kann, diese aber doch unzweifelhaft hämoglobinhaltig sind, so entsteht naturgemäß eine Inkongruenz der Zell- und Hb-Werte, da auf die spärlichen Zellen all das Hb mitberechnet wird, welches in den kleinen Zellbröckeln enthalten ist.

Es existiert mithin neben den gezählten Erythrocyten eine nicht unbeträchtliche Quantität von gleichsam amorphem Hämoglobin, welches den Gesamthämoglobingehalt in ganz unbestimmbarer Weise erhöht, auf keinen Fall aber den intakten roten Zellen zuzurechnen ist.

Bei diesen Schwierigkeiten der Untersuchungsmethodik ist es richtiger, die Beurteilung des Hb-Gehaltes nach der Intensität der Färbung im mikroskopischen Präparat vorzunehmen, und es ergibt sich dabei, daß unzweifelhaft eine große Zahl von Erythrocyten normaler Größe gut Hb-haltig sind, daß aber daneben viele schwachgefärbte Zellen vorkommen, so daß man daran festhalten muß, daß eine auffällige Ungleichmäßigkeit des Hb-Gehaltes der Zellen eine gewöhnliche Erscheinung bei der perniziösen Anämie ist. Auch das gesteigerte Auftreten der hämoglobinarmen Poikilocyten deutet darauf hin, daß ein großer Teil der Zellen von vornherein ungenügend konstituiert gewesen sein muß.

Solche Fälle von schwerer Anämie, bei welchen die roten Zellen bis zum Tode kaum unter eine Million im cmm heruntergehen und morphologisch sowie in bezug auf Hb-Gehalt intakt bleiben, gehören überhaupt nicht zu den perniziösen Anämien, da ihnen der Charakter des Degenerativen fehlt und da Menschen mit derartigen Blutveränderungen nicht an der Anämie als solcher sterben. Diese Fälle gehören zu den tödlich verlaufenden Kachexien, welche am Schlusse dieses Kapitels geschildert sind.

Leukocyten. Die Leukocyten sind in schweren Fällen perniziöser Anämie auf der Höhe der Erkrankung stets vermindert, falls keine Komplikationen vorhanden sind. Dies Verhalten wird von den meisten

Autoren bestätigt und beansprucht ein besonderes Interesse. Es hat sich nämlich gezeigt, daß gerade bei diesen anämischen Zuständen die weißen Blutkörperchen bei regenerativen Prozessen in der Blutbildung eine besonders hervorstechende Rolle spielen, insofern eine Vermehrung der farblosen Zellen der Vermehrung der roten in der Regel voranzugehen pflegt. Ja, es kann hierbei zu plötzlich auftretenden Zuständen hochgradiger Leukocytose kommen, welche durch v. Noorden zu Beginn der Verbesserung im Blutbefunde bei einer derartigen Kranken gefunden und als „Blutkrise“ bezeichnet wurde.

In einer Reihe von Fällen habe ich beobachtet, daß mit der Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen auch die weißen Blutkörperchen immer spärlicher wurden, und daß sie sich in den schwersten Zuständen von Anämie bei genauer Durchmusterung frischer und gefärbter Präparate auf ein Minimum an Zahl reduziert fanden. Das Auftreten von Leukocytose, meist übrigens verbunden mit dem Auftreten reichlicher kernhaltiger roter Zellen, läßt — wenn Komplikationen durch Entzündungen usw. ausgeschlossen sind — aus dem Blutbefunde einen günstigen prognostischen Schluß ziehen.

Morphologisch zeigen die Leukocyten keine besonderen Veränderungen, auch die Prozentverhältnisse der Ein- und Mehrkernigen sind nicht geändert.

Die Blutplättchen sind oft vermehrt.

Das Blutserum ist meist nicht so stark eiweißarm und wasserreich, wie man es nach der hellen Farbe des Blutes vermuten sollte. Es unterscheidet sich darin häufig von dem Serum bei Krebsanämie, wo infolge der starken allgemeinen Protoplasmazerstörung auch das Blutserum stark an Eiweiß verarmt zu sein pflegt.

Die anatomischen Befunde.

Die Obduktionsergebnisse bei solchen Fällen von perniziöser Anämie, bei welchen durch längere sorgfältige Beobachtung die Diagnose intra vitam mit Sicherheit gestellt werden konnte, haben von jeher wegen ihrer geringen Ausbeute Aufmerksamkeit erregt. Schon Biermer konnte keine Organveränderungen konstatieren, die als sichere primäre Ursache des schweren Leidens anzusehen wären, und, um es gleich vorweg zu nehmen, so ist heute noch, trotzdem manches Wichtige auf diesem Gebiete seitdem neu entdeckt worden ist, der Befund an der Leiche nicht derartig, daß man eine bestimmte Organveränderung als Grundursache des Leidens bezeichnen könnte. Es muß vielmehr ausdrücklich betont werden, daß auf Grund des Sektionsbefundes **die Entstehung** der Krankheit nicht ohne weiteres erklärt werden kann, ja man kann sogar so weit gehen, zu sagen, daß auch die **Diagnose** einer perniziösen Anämie auf Grund des Sektionsbefundes allein nicht gestellt werden kann.

Gerade die Eigentümlichkeit des anatomischen Befundes, welcher trotz der auffälligen Schwere der Blutveränderung kein bestimmtes Organ als Entstehungsort des Leidens aufzuweisen vermag, weist uns darauf hin, diese Krankheitsgruppe gesondert von anderen schweren Anämien, bei denen der Sektionsbefund ein bestimmtes Grundleiden zutage fördert, zu betrachten. Denn es ist klar, daß, wenn das Ergebnis der anatomischen Untersuchungen uns keine befriedigende Erklärung für die Genese dieser schweren Anämie gibt, die klinische Untersuchung hierfür eintreten muß, und daß aus den Symptomen bei Lebzeiten das eigentliche Wesen dieser Krankheit ergründet werden muß, ebenso wie dies bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten und vielen Nervenkrankheiten geschieht, bei denen **die Funktionen** der lebenden Organe und nicht die anatomischen Veränderungen das Ausschlaggebende sind.

Es findet sich zunächst an der Leiche, ebenso wie am Lebenden, die auffällige **allgemeine Blässe** sämtlicher Organe und eine starke Verringerung der Blutmenge in den durchschnittenen Gefäßen, während am Blute selbst naturgemäß dieselben Veränderungen wie am Lebenden vorhanden sind, wobei besonders auf eine mangelhafte Gerinnung aufmerksam zu machen ist.

Die bei Lebzeiten schon nachweisbaren **Blutungen** finden sich nicht nur an der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, sondern an verschiedenen Teilen der inneren Organe, besonders an den Pleuren, dem Perikard, Endokard und Peritoneum.

Am Zirkulationsapparat findet sich eine manchmal geradezu exzessive **Verfettung des Herzmuskels,** welcher makroskopisch ein gelbliches, häufig getigertes Kolorit zeigt und an mikroskopischen Schnitten eine weitausgebreitete fettige Degeneration der Muskelbündelchen aufweist, so daß es sich um eine echte Degeneratio adiposa myorcardii handelt.

Am **Respirationsapparat** sind außer den erwähnten pleuralen und suppleuralen Blutungen nur noch Blutungen der Bronchial- und Trachealschleimhäute zu erwähnen. Im übrigen ist an diesen Organen nichts Nennenswertes nachweisbar.

Am **Digestionsapparat** finden sich außer den schon erwähnten Blutungen in der Mundhöhle und der gelegentlich auftretenden Ulceration auffällige Veränderungen in der Schleimhaut des Magens und des Darmes, welche vorwiegend in atrophischen Veränderungen bestehen, die sich besonders als Folgezustände chronischer Gastritis oder Enteritis entwickeln, wobei eine Verfettung der Drüsenzellen und eine Atrophie der Schleimhaut mit Bindegewebsneubildung das Endresultat des Prozesses bilden.

Man findet makroskopisch eine auffällige Reduktion der Schleimhaut des Magens und Darmes manchmal mit Verdickung des submukösen Gewebes und in einigen Fällen eine deutliche Schrumpfung des ganzen Magens, welche anscheinend auf bindegewebiger Verdickung und Verschrumpfung in der Submukosa beruht.

Diese Drüsenatrophien finden sich aber keineswegs in allen Fällen, sie können auch durch kadaveröse Veränderungen vorgetäuscht werden und bilden somit keineswegs ein Charakteristikum der Krankheit.

An der Leber findet sich fast konstant eine auffällige Siderose, deren Vorkommen erst in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat und für die Entstehung unserer Krankheit berücksichtigt werden muß. Es fällt neben der allgemeinen Blässe des ganzen Organes in vielen Fällen schon makroskopisch eine diffuse grünliche Färbung auf, welche in deutlicher Weise zutage tritt, wenn man dünne mikroskopische Schnitten mit Schwefelammonium behandelt, wodurch eine allgemeine grünliche Färbung hervorgerufen wird.

Diese Siderose der Leber entsteht infolge des vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen, wobei das eisenlose Hämatoidin als Gallenfarbstoff zur Ausscheidung gelangt, während das Eisen in der Leber deponiert, weiterhin nach anderen Organen geführt wird und aller Wahrscheinlichkeit nach späterhin zum Neuaufbau von Hämoglobin verwandt wird. Während sich in der gesunden Leber des Menschen ca. 100—200 mg Eisen auf 100 g Trockensubstanz finden, können nach den Untersuchungen von Quincke bei perniziöser Anämie enorme Vermehrungen bis 1,900 g auftreten.

Die Milz zeigt kein einheitliches und charakteristisches Verhalten, denn in einzelnen Fällen ist sie deutlich vergrößert und zeigt eine Hyperplasie aller ihrer Elemente, in anderen Fällen dagegen ist sie eher verkleinert und atrophisch.

Die Nieren zeigen in den meisten Fällen mehr oder minder ausgebreitete, fettige Entartung der Epithelien ohne sonstige charakteristische Veränderungen.

Am Knochenmark wurden schon von Cohnheim Veränderungen bei perniziöser Anämie nachgewiesen, welche darin bestanden, daß das gelbe Fettmark der langen Röhrenknochen in rotes lymphoides Mark umgewandelt wurde, und es lag nahe, diese Veränderung als die primäre Ursache des ganzen Krankheitsprozesses anzusehen. Später ist dann aber besonders durch die Untersuchungen von E. Neumann nachgewiesen worden, daß die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark sekundärer Natur ist und lediglich als Ausdruck vermehrter regenerativer Bildung neuer roter Blutzellen im Marke anzusehen ist. Es finden sich diese Umwandlungen des Fettmarkes in

rotes Mark nicht nur bei perniziöser Anämie, sondern auch bei anderen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall.

Immerhin ist dieser Befund am Knochenmarke von großer Wichtigkeit, und es sei hier darauf hingewiesen, daß nach den neueren Untersuchungen daran festgehalten werden muß, daß erstens die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides nicht nur der perniziösen Anämie charakteristisch ist, sondern bei verschiedenen Krankheiten zu beobachten ist, und zweitens, daß es eine Reihe von Fällen perniziöser Anämien gibt, bei welchen diese Umwandlung gar nicht oder nur in geringem Maße eintritt. Freilich bleibt bei diesen letzteren Fällen immer die große Schwierigkeit, daß es kaum jemals möglich sein dürfte, sich einen Einblick in das Verhalten sämtlicher markhaltiger Knochen zu verschaffen, und ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, daß aus der Betrachtung eines einzelnen aufgesägten Röhrenknochens noch nicht ohne weiteres Schlüsse auf den gesamten blutbildenden Apparat, d. h. das gesamte Mark des Skeletts zu ziehen sind.

Verschiedene Gruppen der perniziösen Anämie nach der Art ihrer Entstehung.

Diese kurz geschilderten anatomischen Veränderungen, welche in den einzelnen Fällen ganz verschieden stark ausgeprägt sein können, zum Teil auch ganz fehlen können, liefern an sich keine Erklärung für die Entstehung einer zum Tode führenden Blutdegeneration. Die Ätiologie dieser Krankheit muß also bei Lebzeiten der Kranken erforscht werden, und es lassen sich bei sorgfältiger Forschung nach den veranlassenden Momenten folgende wichtigsten Gruppen dieser Krankheit aufstellen.

1. Die erste und wichtigste Gruppe, weil sie der Zahl nach die weitaus am häufigsten vorkommende ist, bilden die **durch Intoxikation vom Darmkanal** aus entstandenen Anämien. Seit den Untersuchungen von William Hunter im Jahre 1888, welcher eine Giftwirkung durch Autointoxikation vom Darme auf die roten Blutkörperchen nachwies und auch die Gifte (Putrescin und Cadaverin) im Harne nachwies, welcher ferner auf die Siderose der Leber als deutlichen Ausdruck der vorangegangenen starken Blutkörperchenzerstörung hinwies, ist die Aufmerksamkeit der Untersucher bei diesen Anämien auf den Darm gelenkt worden. Später wurde durch die anatomischen Befunde in der Magen- und Darmschleimhaut die ganze Frage verschoben, und die intestinale Entstehung perniziöser Anämien von manchen als gleichbedeutend mit Entstehung durch Drüsenatrophie angenommen.

Hiermit ist meines Erachtens eine reine Kathederfrage aufgeworfen worden, welche sich wohl niemals mit Sicherheit in positivem Sinne beantworten lassen wird, ob nämlich aus der Drüsenatrophie im Darme ohne weiteres eine schwere Anämie entstehen kann; denn es ist kaum zu denken, wie man die Grundfrage, ob die Drüsenatrophie schon vor Beginn der Anämie bestanden hat, je wird lösen können. Man kann theoretisch wohl zugeben, daß die Möglichkeit einer derartigen Entstehung von perniziöser Anämie besteht, in der Praxis aber spielt diese Frage gar keine Rolle, denn wir haben bei diesen Anämien eine solche Fülle von Zeichen, die für Giftwirkung sprechen, daß es unrichtig wäre, von einem intestinalen Ursprung der Krankheit als gleichbedeutend mit Drüsenatrophie im Darme zu sprechen, zumal durch neuere Untersuchungen mit Sicherheit erwiesen ist, daß Atrophien der Darmdrüsen selbst in den schwersten Fällen fehlen können.

Nicht anders verhält es sich mit den Atrophien der Magenschleimhaut, welche häufiger bei den Sektionen dieser Kranken, aber auch keineswegs konstant gefunden werden. Aus diesen anatomischen Befunden allein ist die Entstehung der Anämie nicht zu erklären, und es ist nicht angängig diese Anämien einfach auf Ernährungsstörungen infolge chronischer Magendarmerkrankungen zurückzuführen, da hierdurch nicht im geringsten der maligne progrediente Verlauf der Anämien zu erklären ist. Es handelt sich überhaupt bei diesen Kranken keineswegs um eine schwere Ernährungsstörung, vielmehr ist die Resorption der Eiweißstoffe nur wenig verringert, und die Kranken bieten selbst sub finem vitae nicht die bekannten Zeichen der Kachexie dar, wie wir sie bei chronischen Enteritiden mit dauernd verringerter Nahrungsaufnahme sehen.

Es deuten vielmehr alle Erscheinungen bei diesen Kranken auf die Wirksamkeit schwerer Blutgifte hin, deren Entstehung bei einer relativ großen Zahl von Menschen nur im Magendarmkanal gesucht werden kann, und es ist ganz klar, daß derartige Giftbildungen auch ohne irgend welche anatomischen Veränderungen der Schleimhäute des Intestinalkanals zustande kommen können.

Weit höhere und für die ganze Frage entscheidende Bedeutung haben die Sekretionen dieser Schleimhäute, in erster Linie **die Salzsäuresekretion des Magens.**

Es ist hierbei keineswegs nötig, daß es sich um eine Achylia ventriculi handelt, auf deren Bedeutung für die Entstehung von Anämien besonders Martius hingewiesen hat, sondern ich bin der Ansicht, daß allein der Mangel an freier HCl im Magen eine äußerst wichtige, in manchen Fällen vielleicht die primäre und entscheidende Rolle bei der Entwicklung dieser schweren Anämien spielt.

Wir sind hier, da die experimentelle Ergründung der Frage aus den verschiedensten Gründen ausgeschlossen erscheint, einerseits auf theoretische Erwägungen, anderseits auf praktische Beobachtungen zumal nach der therapeutischen Richtung angewiesen, und werden weiterhin sehen, wie weit es möglich ist, in dieser Frage ein Urteil abzugeben.

Bleiben wir bei der Annahme einer toxogenen Anämie, so lassen sich meines Erachtens zwei Möglichkeiten der Entstehung von Giftstoffen bei Anacidität denken, und zwar kann erstens der Fortfall der antibakteriellen Wirkung der Salzsäure die Bildung von Giftstoffen ermöglichen.

Bekanntlich ist die Frage von der desinfizierenden Wirksamkeit der Magensekretion Gegenstand zahlreicher Arbeiten geworden, und es ist bemerkenswert, daß neuerdings v. Bunge gerade in der desinfizierenden Wirksamkeit der HCl die Haupttätigkeit des Magens erblickt. Untersuchungen des Urins auf Fäulnisprodukte bei Menschen mit Anacidität haben verschiedene Resultate ergeben, doch scheint es mir nicht richtig zu sein, die antibakterielle Wirksamkeit des Magensaftes lediglich an den Produkten saprophytischer Entwicklung zu messen, sondern von noch größerer Bedeutung dürfte der Ausfall der Magendesinfektion dann sein, wenn z. B. von kariösen Zähnen oder anderen Reservoirs der Mundhöhle pathogene Mikroorganismen, z. B. pyogene Kokken, verschluckt werden und an den Eiweißstoffen der Ingesta geeignete Entwicklungsmedien finden. Giftstoffe, welche sich infolge derartiger Infektion während der Passage durch den Dünndarm entwickeln, dürften für den Eiweißbestand des Organismus gefährlicher sein, als manche Fäulnisprodukte, ohne daß sie jedoch mit den gebräuchlichen Methoden im Urin nachzuweisen wären.

Außer der antiseptischen Wirksamkeit der freien HCl ist bei unserer Frage zweitens zu berücksichtigen, daß bei dem Fehlen der Säure und dem Ausfall der Magenverdauung der Abbau der Eiweißmoleküle in einer Weise beeinflußt sein kann, daß nicht durchweg die physiologischen Endprodukte der Eiweißzersetzung gebildet und zur Resorption gebracht werden, sondern daneben die Umwandlung der Eiweißmoleküle infolge des Fehlens der HCl-Pepsinwirkung auf einer intermediären Stufe stehen bleibt, welche bei ihrer Resorption giftig zu wirken imstande ist.

Es genügt hier, darauf hinzuweisen, daß die Resorption des genossenen Eiweißes im Darme in den allerverschiedensten Stufen der Verdauung, ja anscheinend sogar im nativen Zustande erfolgen kann, daß ein Teil als albumoseartige Körper und wahrscheinlich ein anderer Teil als kristallinische Endprodukte zur Resorption kommt.

Da also vorläufig noch keineswegs sicher bekannt ist, in welchen quantitativen Verhältnissen beim gesunden Menschen die Produkte der Eiweißverdauung zur Resorption kommen, und in welchen Verhältnissen gewisse Stoffe, wie z. B. die Peptone, giftig zu wirken vermögen, so läßt sich einstweilen nur theoretisch und ganz im allgemeinen der Satz aufstellen, daß ein dauernder Ausfall der Salzsäureeinwirkung, zumal beim Fehlen anderer Säuren, möglicherweise den Ablauf der Eiweißumwandlung derartig zu beeinflussen vermag, daß neben den normalen Endprodukten solche Stoffe zur Resorption kommen, die quantitativ oder an und für sich toxisch zu wirken vermögen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach dürften bei Ausfall der Salzsäurewirkung beide Faktoren, d. h. die ungehinderte bakterielle Entwicklung und die fehlerhafte Eiweißverdauung gemeinsam ihre deletäre Wirkung ausüben.

Kommt man somit auf dem Wege theoretischer Überlegungen zu dem Schlusse, daß eine Intoxikation infolge chronischen Säuremangels als sehr wohl möglich anzunehmen ist, so dürfte zunächst der praktische Einwand gemacht werden, daß es erfahrungsgemäß Menschen gibt, welche an Anacidität des Magens leiden und sich dabei trotzdem völlig gesund befinden.

Dieser naheliegende Einwand verliert aber sehr viel an seiner Bedeutung, wenn man erstens ganz im allgemeinen erwägt, daß Defekte der meisten Organe von sonst gesund konstituierten Leuten oft lange ohne Schaden ertragen werden. Es ist ja bekannt, daß nahezu der ganze Magen extirpiert werden kann, ohne daß die Operierten an Inanition oder Intoxikation sterben, indes wird darum doch wohl niemand soweit gehen, den Magen lediglich für ein indifferentes Reservoir anzusehen, ebensowenig wie man aus der Tatsache, daß beträchtliche Teile des Gehirns ohne merkliche Einbuße der geistigen und sonstigen Funktionen entfernt werden können, schließen wird, daß diese Teile schlechthin entbehrlich sind.

Wenn manche Menschen Anaciditäten des Magens ohne Schaden ertragen, so darf man daraus doch nur schließen, daß hier individuelle günstige Verhältnisse vorliegen, welche den Ausfall der Magensekretion kompensieren, die Situation ändert sich aber sofort, wenn wir uns fragen, wie solche Personen auf Anacidität reagieren, deren Organismus durch irgend ein anderweitiges Leiden geschwächt ist.

Die Gifte nun, welche sich aus den unablässig mit dem Speichel und den Speisen in den Magen gelangenden Bakterien beim Fortfall der aseptischen Säurewirkung dieses Organs weiterhin im Darmkanale entwickeln, haben in erster Linie deletäre Wirksamkeit gegenüber den roten Blutkörperchen, stellen also ausgesprochene Blutgifte dar, und es ergibt sich ohne weiteres, daß die vieldiskutierte Drüsenatrophie sowohl im Magen, wie im Darmtraktus keineswegs zum Zustandekommen der schweren Anämie nötig ist, vielmehr da, wo sie vorhanden ist, eine schwere Komplikation darstellt, da unter allen Umständen durch diesen Ausfall an Drüsenfunktion die Ernährung leiden

muß. Inwieweit dies tatsächlich der Fall ist, hat man durch Stoffwechseluntersuchungen zu ermitteln versucht. Indessen ist hier ausdrücklich zu betonen, daß diese Versuche nur mit leichtest verdaulichen Nahrungsmitteln, wie Milch, Zucker, Schabefleisch usw. angestellt sind, so daß sich bisher nur so viel sagen läßt, daß die Ausnutzung derartiger leicht resorbierbarer Stoffe bei diesen Kranken manchmal wenig, manchmal gar nicht beeinträchtigt ist.

So wichtig diese Tatsache für die Ernährung dieser Kranken ist, so wenig kann sie bei der Frage nach der Entstehung der Anämie verwertet werden, denn die Entwicklung der Krankheit kommt wohl kaum jemals bei einer derartigen Kost zustande, vielmehr fast immer bei unzweckmäßiger, schwer verdaulicher und auch quantitativ ungenügender Kost, so daß es klar ist, daß aus diesen Stoffwechselversuchen irgend welche Schlüsse für die Entstehung der perniziösen Anämien auf der Basis dieser Darmdrüsenatrophie nicht gezogen werden können.

Nach allen neueren Beobachtungen werden wir nicht fehlgehen, wenn wir für die meisten Fälle die Entstehung der Anämie in der Weise erklären, daß infolge von Salzsäuremangel im Magen, oft auch motorischer Schwäche desselben, ferner von chronischen Darmstörungen zunächst Giftstoffe sich entwickeln, welche zur Resorption kommen und in schleichender Weise die Blutkörperchen zerstören; daß infolge dieser Anämie und Giftwirkung in manchen Fällen eine Degeneration der Drüsenepithelien des Magens und Darmes eintritt, wodurch die Assimilation der gewöhnlichen groben Tageskost beeinträchtigt wird, daß hierdurch wiederum die Anämie verschlimmert wird, so daß sich geradezu ein Circulus vitiosus entwickelt, welcher bei einer langsamen Entwicklung des Leidens in einer immer weiter fortschreitenden Anämie endigt, wobei naturgemäß die Fähigkeit des Knochenmarkes, die Verluste an Blutzellen auszugleichen, einen sehr wichtigen Faktor bildet.

Diese erste Gruppe der perniziösen Anämien spielt insofern die Hauptrolle, als sie der Zahl nach bei weitem die häufigste ist, wenigstens wenn man das hiesige Beobachtungsmaterial zugrunde legt, und weil gerade diese Formen verhältnismäßig günstige Chancen für die Therapie bieten. Die Entscheidung, ob ein gegebener Fall zu dieser Gruppe gehört, läßt sich nicht prima vista durch eine einmalige Untersuchung erledigen, sondern nur durch fortgesetzte Beobachtung und vor allem durch genaue Erhebung der Anamnese, worauf wir weiter unten zurückkommen werden.

2. Durch chronische Blutungen können perniziöse Anämien in der Weise entstehen, daß diese Blutungen, an und für sich geringfügig, dadurch in schwerster Weise schädigend einwirken, daß sie lange Zeit ununterbrochen wiederholt zustande kommen und somit eine fortlaufende Schädigung des Blutsystems bilden.

Die wichtigste Rolle spielen unzweifelhaft Blutungen aus dem Magen, welche bei dem Bestehen eines okkulten Ulcus ventriculi, nicht selten Monate und Jahre hindurch dauern und darum der Aufmerksamkeit entgehen, weil die Lokalsymptome gar nicht oder nur geringfügig ausgebildet sind, und weil die kleinen Blutungen in den Faeces nur schwierig zu entdecken sind. Ebenso können aus chronischen Darmulcerationen langdauernde Blutungen entstehen, ja selbst hämorrhoidale Blutungen können durch ihre lange Dauer zu schwerer Anämie führen.

Die Entstehung dieser Anämien läßt sich in der Weise erklären, daß bei Menschen, welche chronisch kleine Quantitäten Blut verlieren und deren Konstitution schwächlich ist, schließlich ein Zeitpunkt eintritt, wo die regenerative Fähigkeit der blutbildenden Organe insuffizient wird, wo das Defizit der roten Blutkörperchen ungenügend ersetzt und hierdurch der ganze Zustand progressiv verschlimmert wird. Es findet dann schließlich nicht nur eine quantitativ ungenügende Neubildung der Zellen statt, sondern die Zellen selbst zeigen pathologischen Bau infolge krankhafter Funktion des Markes.

3. Erkrankungen des Knochenmarkes können in einzelnen Fällen ebenfalls das Bild der perniziösen Anämie erzeugen, indes sind hierher nicht die aktiven Entzündungen und die Geschwülste des Knochenmarkes zu rechnen, welche zwar zu einer starken Veränderung an den zirkulierenden roten Zellen führen können, gleichzeitig aber fast immer erhebliche Proliferationen der Markleukocyten bedingen, so daß der Blutbefund mehr einer Leukämie als einer perniziösen Anämie ähnelt. Am wichtigsten sind für unsere Fragen chronische, auf Syphilis beruhende Entzündungen des Markes mit dem Ausgange in Sklerose, da hierdurch ausgedehnte Strecken des Markes funktionsunfähig werden können.

Die lymphoiden Umwandlungen des Markes sind immer nur als reparatorische Veränderungen infolge der gesteigerten Funktion anzusehen.

4. **Die Gravidität.** Schon vor der ersten Publikation von Biermer wurden von Gusserow u. a. Fälle schwerster Anämie im Verlaufe der Schwangerschaft beobachtet, und es hat sich seitdem die Ansicht erhalten, daß unter dem Einfluß der Gravidität perniziöse Anämien entstehen können.

Die Kasuistik aus den letzten Jahren ist in bezug auf diese Komplikation der Gravidität sehr spärlich, und eine befriedigende Erklärung des Zustandekommens der schweren Anämien infolge der Gravidität ist bisher von niemand gegeben worden. Zweifellos sind diese Fälle verhältnismäßig selten, denn weder in den Mitteilungen von gynäkologischer Seite, noch aus den inneren Kliniken sind seit der Entwicklung der modernen Hämatologie einwandfreie Untersuchungen über diese Form der perniziösen Anämie beigebracht worden, und mir persönlich ist bisher noch niemals ein Fall von perniziöser Anämie bei einer Gravida zur Beobachtung gekommen.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß nach Mitteilungen von Stieda in manchen Fällen die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft einen heilenden Einfluß auszuüben vermag. Immerhin ist es fraglich, ob man heute noch berechtigt ist, die Schwangerschaft als ein besonderes, zur Anämie führendes Moment gelten zu lassen.

5. **Hygienische Schädlichkeiten** verschiedener Natur können ohne Zweifel den Ausbruch der Krankheit veranlassen, und zwar ist es besonders die ungenügende und unzweckmäßige Ernährung, welche bei den Angehörigen der niederen Stände, zumal den Frauen, einen wichtigen Faktor bildet. Außerdem ist aber auch der dauernde Aufenthalt in ungesunder Luft, ferner allgemeine Erschöpfung, wie das Überstehen häufiger Schwangerschaften, langdauerndes Stillen usw. in der Ätiologie hervorzuheben.

In den höheren Ständen liegen die Schädigungen häufig mehr auf dem psychischen Gebiete, und man sieht z. B. eine so schwere Anämie gelegentlich sich bei Frauen entwickeln, die neben intensiver geistiger Arbeit es auch körperlich den Männern gleichzutun streben, sich ohne Rücksicht auf ihr körperliches Befinden, z. B. auf bestehende Menstruation, Strapazen zumuten, welche das gewöhnliche Maß weiblicher Leistungsfähigkeit überschreiten.

Eine sichere Erklärung für das Zustandekommen perniziöser Anämien im Gefolge dieser Schädlichkeiten ist schwierig. Schon oben (S. 52) wurde gezeigt, daß eine qualitativ und quantitativ ungenügende Ernährung einen anämisierenden Einfluß ausübt, und es ist nicht schwer zu verstehen, daß bei jahrelanger Schädigung durch Unterernährung schließlich ebenso eine Insuffizienz in der Blutbildung eintritt, wie nach chronischen kleinen Blutungen, zumal wenn große Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Körpers gestellt werden.

6. **Chronische Giftwirkungen.** Viel leichter verständlich ist die Entstehung perniziöser Anämien durch lang fortgesetzte, tägliche Aufnahme kleiner, die Blutkörperchen zerstörender Giftmengen durch die Atmungs- oder Verdauungswege, wobei sich in derselben Weise eine perniziöse Anämie entwickeln kann wie bei den geschilderten Autointoxikationen vom Darme. Es tritt auch hier bei solchen Individuen, welche eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Blutes resp. mangelnde Regenerationsfähigkeit aufweisen, eine Unterbilanz in der Blutbildung auf infolge des unablässigen Zugrundegehens der Zellen und des mangelhaften Wiederersatzes derselben, so daß das Defizit in der Zirkulation allmählich immer größer wird und schließlich diejenige fehlerhafte Richtung in der Blutbildung auftritt, welche wir als hauptsächliches Charakteristikum der perniziösen Anämie ansehen müssen.

Von solchen Giften erscheinen mir in praktischer Beziehung am wichtigsten zu sein das Kohlenoxyd, welches z. B. bei Plätterinnen

jahrelang entweder durch die fortwährend wechselnde Erhitzung der Plättbolzen im Kohlenfeuer oder durch die Anwendung von Gas bei der Erhitzung der Plätteisen zur Wirkung gelangt und bei disponierten Individuen dadurch besonders schädigend wirkt, daß häufig in den Plättstuben eine durchaus ungenügende Ventilation herrscht.

Von anderen Giften kommen wahrscheinlich das Blei und vielleicht auch Arsenik in Frage, von denen das erstere außerordentlich häufig als gewerbliches Gift in zahllosen Betrieben und Beschäftigungen aufgenommen wird.

Vielleicht gehört auch das Morphium zu diesen Giften, da man bei langjährigen Morphinisten oft auffällig schwere Anämien entstehen sieht, ohne daß organische Erkrankungen nachweisbar wären.

Der Krankheitsverlauf.

Nach diesen Auseinandersetzungen über die Ätiologie kommen wir zu dem Schlusse, daß die perniziöse Anämie keiner einheitlichen Ursache ihre Entstehung verdankt, daß es verschiedenartige Schädlichkeiten gibt, welche zu so schweren Blutveränderungen führen können und daß es vorzugsweise, wenn nicht ausschließlich Giftstoffe sind, welche chronisch hämocytolytisch wirken und bei disponierten Menschen den geschilderten progredienten Charakter der Anämie mit allen Folgeerscheinungen von seiten der stabilen Organe bewirken. Daß diese Disposition einerseits in einer mangelhaften Resistenz der zirkulierenden Zellen selbst, anderseits in gewissen Fällen in funktionellen oder anatomischen Veränderungen des Knochenmarks zu suchen ist, wurde oben ausführlich geschildert.

Wie wir nun weiterhin sehen werden, ist es gerade durch die neueren ätiologischen Forschungen gelungen, eine rationelle, d. h. auf die Beseitigung der hämocytolytisch wirkenden Giftstoffe gerichtete Therapie dieser Anämien zu inaugurieren und umgekehrt wiederum durch die hierbei gewonnenen Erfolge die Richtigkeit der Anschauungen über die Genese der Krankheit zu verifizieren. Es bietet danach der Verlauf dieser Erkrankungen nicht mehr das trostlose Bild, wie früher, als man in den Theorien über eine hypothetische primäre Markerkrankung als Grundlage des Leidens befangen war.

Die Symptomatologie dieser Anämien ist im allgemeinen die gleiche, mögen die veranlassenden Schädlichkeiten auch verschiedene sein, der Verlauf ist aber natürlich ein sehr verschiedener, insofern er von der primären schädigenden Ursache einerseits und von Regenerationsfähigkeit des Blutes anderseits abhängt.

Der Krankheitsverlauf gestaltet sich in den günstig verlaufenden Fällen, welche noch in einem solchen Stadium der Krankheit in die Behandlung kommen, wo eine Wiederherstellung möglich ist, d. h. die Blutveränderungen und Degenerationen der inneren Organe noch nicht derartig weit fortgeschritten sind, daß der Tod unausbleiblich ist, derartig, daß zunächst das subjektive Befinden sich bessert, die Kranken sich kräftiger fühlen, der Appetit wiederkehrt, die Verdauung sich bessert, die Urinmenge entsprechend der erhöhten Nahrungsaufnahme steigt und, wie schon erwähnt, die Indikanausscheidung zurückgeht. Nachdem die anfangs vorhandenen Ödeme geschwunden sind, bieten die Bestimmungen des Körpergewichtes einen guten Anhaltepunkt für die Besserung des Allgemeinbefindens. Die Blutbefunde dagegen ändern sich meistens in den ersten Wochen der Krankheit so gut wie gar nicht, und erst allmählich bei deutlicher fortschreitender allgemeiner Rekonvaleszenz treten Veränderungen derartig auf, daß die degenerativen Erscheinungen, besonders die Poikilocyten und die körnige Degeneration schwinden und die normalen Formen mehr in den Vordergrund treten, während die polychromatophilen Zellen noch lange bestehen bleiben. In manchen dieser Fälle finden sich kernhaltige Zellen normaler Größe in den ganzen ersten Wochen des Krankheitsverlaufes. Indessen habe ich auch günstig verlaufende Fälle gesehen, bei welchen diese Produkte stärkerer regenerativer Tätigkeit des Knochenmarkes so gut wie gar nicht vorhanden waren.

Auch das Verhalten der Leukocyten ist zu berücksichtigen, da auf der Höhe der Erkrankung und bei den ungünstig verlaufenden Fällen eine Verringerung der Leukocyten vorhanden zu sein pflegt, während sie in der Rekonvaleszenz in stärkerer Zahl auftreten und manchmal eine erhebliche Leukocytose den Beginn der Besserung einleiten kann.

Immer ist daran festzuhalten, daß diese Blutbefunde in der ersten Zeit der Behandlung mit Vorsicht aufzufassen sind. Denn wie trügerisch die exakten Zählungen und Messungen sein können, zeigt die erwähnte Tatsache, daß durchgehends in der ersten Behandlungszeit das Blut infolge der vermehrten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme eine Verdünnung, d. h. eine Zunahme des Wassergehaltes zeigt.

Bei fortschreitender Besserung nimmt die Trockensubstanz im Blute und das spezifische Gewicht dauernd zu, die pathologischen Zellformen schwinden mehr und mehr, und es besteht schließlich ein nach jeder Richtung völlig normaler Blutbefund.

Diese Schilderung des Krankheitsverlaufes würde aber unvollständig sein, wenn man nicht eines Vorkommnisses gedächte, welches bei der ganzen Beurteilung der Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Es handelt sich um **die Rückfälle der Krankheit**, welche nach manchen Autoren

so häufig vorkommen, daß sie eine wirkliche Heilung der Krankheit überhaupt in Abrede stellen und nur von Intermissionen sprechen, die zeitweise den perniziös anämischen Krankheitsverlauf unterbrechen. Tatsächlich kommen Rezidive leicht vor. Wenn man indessen ihrer Entstehung nachforscht, so findet man, daß sie dann auftreten, wenn die Kranken nach der Beseitigung ihrer schweren Blutveränderungen in kurzer Frist wieder zu denselben Schädlichkeiten zurückkehren, durch welche die Krankheit entstanden war. Dies trifft ganz besonders für diejenigen Fälle zu, bei welchen durch unzweckmäßige Ernährung und durch Verdauungsstörungen die Krankheit veranlaßt war, und man sieht, daß, wenn diese Menschen nach erfolgter Besserung wieder zu ihrer ungenügenden, schwer verdaulichen Kost zurückkehren, wenn sie sich wiederum dabei starken körperlichen Strapazen aussetzen müssen, wenn sich wieder Störungen in der Stuhlentleerung entwickeln, daß dann tatsächlich in kurzer Frist dasselbe schwere Krankheitsbild entsteht wie vorher.

Diese Beobachtungen sind leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daß einerseits wieder dieselben Giftstoffe wirksam werden wie zu Beginn des ganzen Leidens, und daß zweitens nach unserer Ansicht überhaupt eine fehlerhafte oder mangelhafte Bildung der Blutzellen vorhanden ist, welche unmöglich in wenig Monaten vollständig beseitigt sein kann. Man muß vielmehr die Blutbildung bei diesen Patienten ebenso verändert auffassen, wie etwa die Verbrennung der Kohlehydrate bei dem Diabetiker, der sofort wieder Zucker im Urin ausscheidet, wenn er von seinem als zweckmäßig erprobten diätetischen Regime abweicht. Auch die Blutbildung solcher Personen, welche die Zeichen der perniziösen Anämie dargeboten haben, ist noch für lange Zeit ein Locus minoris resistentiae, und es bedarf längerer Zeit, um die anormale Richtung der Blutbildung zum Schwinden zu bringen.

So sehen wir denn, daß die Rezidive besonders der Kranken der niederen Stände wieder auftreten, wenn die Pflege und Ernährung des Krankenhauses aufhört und sie in ihre gewohnte Umgebung zurückkehren, während bei den Kranken der besseren Stände, wenigstens soweit meine Beobachtung reicht, die Rezidive viel seltener sind.

Hieraus ergibt sich eine wichtige therapeutische Pflicht, welche darin besteht, daß die Kranken auch nach ihrem Ausscheiden aus der Behandlung zunächst in sorgfältiger Weise über ihre Ernährung und über das Maß der zu leistenden körperlichen Arbeit aufgeklärt werden, daß eventuell ein leichterer Beruf gewählt wird, ganz besonders auch ein längerer Rekonvaleszenzurlaub auf dem Lande oder in sonstigen hygienisch günstigen Bedingungen (Ferienkolonien) bewirkt wird und daß von Zeit zu Zeit eine Vor-

stellung beim Arzte angeordnet wird, damit ein etwa entstehendes Rezidiv frühzeitig erkannt wird.

Unter diesen Bedingungen, welche sich selbst in einer größeren Stadt nicht so schwer erreichen lassen, kann man die Kranken vor der Gefahr der Rückfälle am sichersten schützen.

Die Prognose.

Die Prognose dieser schweren Anämien ist heutzutage nicht mehr so ungünstig wie in früherer Zeit, wo die Statistiken z. B. von Biermer, Eichhorst u. a. fast nur über tödliche Ausgänge zu berichten wußten. Naturgemäß sind auch heute die allzu weit fortgeschrittenen Fälle dieser Krankheit nicht mehr zu heilen, und es ergibt sich daraus die Forderung, den bösartigen Charakter dieser Anämien frühzeitig zu erkennen, bevor die degenerativen Veränderungen an den Organen bis zu irreparabler Höhe gediehen sind. Nicht selten kommen Kranke mit diesen schweren Anämien zur Behandlung in die Krankenhäuser, bei welchen schon seit vielen Monaten, manchmal sogar Jahren, die auffälligen Zeichen der Blutarmut bestanden, und welche nunmehr sub finem vitae, wenn die Kachexie, die Anämie und Ödeme weit vorgeschritten sind, zur Aufnahme gelangen, wobei sich von vornherein die Aussichtslosigkeit jeder Therapie von selbst ergibt.

Aber wenn man auch von den völlig hoffnungslosen Fällen absieht, so ist auch bei den sonstigen schweren Fällen von perniziöser Anämie die Prognose niemals bei der ersten Untersuchung, sondern erst nach einiger Zeit mit einiger Wahrscheinlichkeit zu stellen, und wiederum ist auch jetzt der Blutbefund keineswegs ausschlaggebend, sondern wie wir schon oben sahen, zeigt im Gegenteil das Blut in den ersten Wochen der Behandlung durchweg eine Zunahme des Wassergehaltes gegenüber dem Befunde bei der Aufnahme, so daß die Blutuntersuchung hier manchmal geradezu irreführend wirkt. Es kommen für die Prognose das Verhalten des Appetits, die Nahrungsaufnahme und ihr entsprechend die Urinmenge, die Verdauung und das Verhalten des Herzens vielmehr in Betracht als die Mischungsverhältnisse des Blutes selbst.

Prognostisch günstig ist in jedem Falle das Vorhandensein von reichlichen kernhaltigen, roten Blutzellen normaler Größe und ein vermehrtes Auftreten von Leukocyten, Erscheinungen, die auf lebhafte Regeneration hindeuten. Aber auch diese Erscheinungen sind nicht eindeutig, zumal bei Kindern, die in den schlechtesten Zuständen bis kurz vor dem Tode große Mengen dieser Zellen im Blute aufweisen.

Dagegen sind im allgemeinen prognostisch ungünstig solche Fälle, bei denen die erwähnten Regenerationsformen im Blute fehlen,

die Leukocyten sehr spärlich sind, so daß auf eine mangelhafte Tätigkeit geschlossen werden muß.

Unzweifelhaft sind alle diejenigen Fälle besonders ungünstig anzusehen, bei welchen Lues mit Knochenveränderungen die Grundlage bildet. Ferner sind besonders ungünstig solche Fälle, bei denen die Nahrungsaufnahme trotz aller Mühe nicht in genügender Weise zu erzielen ist, wie man das besonders bei vorgeschrittenen Fällen mit starker psychischer Depression beobachtet, welche der Ernährung den größten Widerstand entgegensetzen.

Die Therapie.

Die therapeutischen Maßnahmen bei der perniziösen Anämie müssen von dem Gedanken ausgehen, welcher in den vorangehenden Kapiteln entwickelt worden ist, daß die progressive perniziöse Anämie keine selbständige Erkrankung des Blutes und nur sehr selten der blutbildenden Apparate ist, sondern daß sie sich bei disponierten Individuen fast stets durch chronisch einwirkende Schädlichkeiten, zumeist Giftstoffe, entwickelt, und daß sie durch eine eigenartige Hartnäckigkeit in der fehlerhaften Blutzellenbildung ausgezeichnet ist, welche selbst dann noch fortbesteht, wenn die anämisierende Ursache längst beseitigt ist.

Wir werden uns demnach klar darüber sein müssen, daß eine Therapie, welche lediglich auf die Verbesserung der Blutmischung gerichtet ist, von vornherein gar keinen Erfolg verspricht, da diese Blutverschlechterung lediglich eine Folgeerscheinung des krankmachenden Prozesses ist, wenn sie auch die am meisten im Vordergrunde stehende ist, denn die Blutmischung ist nicht zu verbessern, wenn nicht die Materia peccans vorher beseitigt wird.

Es muß deshalb als erstes Erfordernis der Therapie versucht werden, die **schädigende Ursache** zu erforschen und gegen sie die geeigneten Maßregeln zu ergreifen, und aus diesem meiner Ansicht nach wichtigsten Punkte der ganzen Therapie ergibt sich die von mir wiederholt ausgesprochene Forderung, die perniziösen Anämien in ätiologischer Richtung zu trennen, die einzelnen Formen nicht nach dem ganz unzuverlässigen Kriterium des Blutbefundes zusammenzufassen, sondern nach ätiologischen Gesichtspunkten von den bekannten sekundären Anämien infolge von Karzinose, Malaria, Sepsis, Bothriocephalus und Anchylostomum zu unterscheiden und zu erforschen, ob im gegebenen Falle Autointoxikationen, chronische Blutungen, Insuffizienz des Knochenmarkes oder äußere Giftwirkungen das Leiden verursacht haben.

Gerade das Bestreben, diese Krankheit von der Seite der Blutveränderung aufzufassen und auf dieses Hauptsymptom hin die Therapie einzurichten, hat meiner Ansicht nach zu den vielen therapeutischen Mißerfolgen geführt, über welche besonders die älteren Autoren, aber auch die Berichte aus der neuesten Zeit noch immer wieder klagen, und es muß auf das dringendste hervorgehoben werden, daß die Anamnese, die sorgfältige Ermittlung aller schädigenden Momente, die erste und wichtigste Grundbedingung für die Einleitung einer rationellen Therapie ist. Erst wenn wir einen möglichst vollen Einblick in die Bedingungen getan haben, unter denen sich die Krankheit entwickelt hat, können wir einem weiteren Fortschreiten derselben entgegentreten und eine Änderung der fehlerhaften Blutmischung erzielen.

Diese an und für sich ziemlich selbstverständliche Forderung stößt aber in praxi auf ganz erhebliche Schwierigkeiten, denn erstens gehört eine sehr sorgfältige Vertiefung in die Krankengeschichten dieser Patienten dazu, welche durch die Apathie der Kranken selbst häufig erschwert wird, und zweitens stoßen wir bei dem Bemühen, die ursächlichen Schädlichkeiten zu beseitigen, meist auf dieselben großen Schwierigkeiten, welche uns bei der Therapie anderer chronischer Krankheiten, z. B. auf dem Gebiete der Nervenpathologie, entgegentreten. So schwierig es z. B. in der Praxis ist, eine schwere Hysterie, welche sich durch unablässige schädliche Einwirkungen auf das Nervensystem infolge familiärer Mißstände entwickelt hat, wirklich zur Heilung zu bringen, sofern sich nicht die schädigenden Momente im Familienleben beseitigen lassen, so schwierig ist es naturgemäß, eine perniziöse Anämie, die z. B. infolge von Autointoxikation auf der Basis dauernder, unzweckmäßiger Ernährung entstanden ist, zu heilen, wenn der Kranke in derselben Umgebung bleibt, und ich halte von vornherein die Therapie gerade dieser intestinalen Formen der perniziösen Anämien in den Familien der niederen Stände für ganz unmöglich durchführbar und auch selbst in den besser situierten Ständen nur mit großen Schwierigkeiten auszuführen.

Gerade diese Kranken gehören unzweifelhaft in eine stationäre Krankenhausbehandlung, denn es gehört, wie ich aus eigener Erfahrung wiederholt bestätigt gefunden habe, die größte Sorgsamkeit einer in der Ernährungstherapie geschulten Krankenpflegerin einerseits und eine gute Krankenküche anderseits dazu, um mit Erfolg diese schweren anämischen Zustände zu bekämpfen.

Die erste Bedingung bei der Therapie ist also die, den Kranken in allgemein günstige hygienische Verhältnisse zu bringen, und die zweite, ihn in der ganzen ersten Behandlungszeit absolute **Körperruhe im Bett** innehalten zu lassen. So einfach anscheinend diese Forderung ist, so häufig wird in praxi unzweifelhaft hiergegen gefehlt.

Oft wird den blassen Patienten, resp. Patientinnen geraten, sich in der frischen Luft zu tummeln, Rad zu fahren usw., obwohl die Kranken nur mit größter geistiger Anstrengung dieser Forderung nachkommen können, während sie sich in vollkommener Ruhelage verhältnismäßig viel wohler fühlen. Es ist demnach, da *jede körperliche Anstrengung erhöhte Anforderungen an den ganzen Stoffwechsel und auch an die Tätigkeit des Blutes stellt, eine derartige Bewegung im Freien durchaus irrationell, vielmehr, wie gesagt, die Bettruhe in der ganzen ersten Periode der Krankheit prinzipiell festzuhalten.* Daß dabei für reichliche Zufuhr frischer Luft zu sorgen ist, die Kranken eventuell im Fahrstuhl auf den Balkon oder sonst ins Freie gefahren werden können, ist selbstverständlich; doch gibt es Patienten, welche auf der Höhe der Erkrankung derartig geschwächt und empfindlich sind, daß ihnen selbst eine leichte Luftbewegung im geschützten Garten und eine stärkere Belichtung, wie sie im Freien gegenüber der Stube stattfindet, unangenehm ist.

In **zweiter Linie** muß es sich darum handeln, *die anämisierende Schädlichkeit aus dem Körper möglichst sicher und dauernd zu entfernen*, und dies hat bei denjenigen Fällen, in welchen eine Autointoxikation vom Darme aus vorliegt, darin zu bestehen, daß einerseits *durch Entleerung des Magendarmkanales* der Stagnation von Giftstoffen entgegengewirkt wird, anderseits durch geeignete Mittel, besonders aber durch eine zweckmäßige Ernährung eine Neubildung dieser Giftstoffe nach Möglichkeit verhindert wird.

Zuerst wurde von dem Schweizer Arzte *Sandoz* nachgewiesen, daß *Spülungen des Magendarmkanales* von bester Wirkung bei der Behandlung perniziöser Anämien seien, eine Ansicht, welche ich auf Grund eigener Erfahrungen nur bestätigen kann. Es ist unter allen Umständen das rationellste, die Behandlung dieser Kranken damit zu beginnen, daß *täglich einmal der Magen und ebenso der Darm, letzterer unter möglichst weit hinaufgehender Einführung eines weichen Darmrohres gründlich gespült werden*, wofür laues Wasser mit einem Kochsalzzusatz am zweckmäßigsten ist. Diese Spülungen sind unzweifelhaft der Anwendung von Abführmitteln bei weitem vorzuziehen, weil sie erstens am sichersten wirken und zweitens bei den hochgradig entkräfteten Kranken verhältnismäßig am schonendsten die Entleerung und Säuberung des intestinalen Traktus besorgen. Diese Spülungen geschehen in der ersten Zeit täglich, später mit ein- bis mehrtägigen Pausen und werden ausgesetzt, sobald die Zeichen der intestinalen Intoxikation aufgehört haben.

Zur Unterstützung dieser Maßnahmen kann man auch den innerlichen Gebrauch von sog. *Darmantiseptizis* heranziehen, wobei

aber die stark abführenden Mittel, wie Kalomel, zu vermeiden sind. Man kann zu diesem Zwecke Menthol, Kreosot, Salol geben; indessen muß man sich immer bewußt bleiben, daß die Wirkung dieser Mittel zum Teil nur lokal begrenzt, zum Teil nur zweifelhaft ist, daß keines von ihnen ganz indifferent für den sehr geschwächten Organismus ist, und daß sie daher nicht imstande sind, die einfachen Spülungen zu ersetzen.

Dagegen habe ich in neuerer Zeit mit großem Vorteil frische Fruchtsäfte, besonders Zitronenlimonaden als fäulniswidrige und auch die peptische Wirkung der fehlenden Magensalzsäure zum Teil ersetzende Mittel gegeben, da neuerdings die altbewährte kurative Wirkung des Zitronensaftes gegenüber dem Skorbut von englischen Autoren auf die antiseptische Eigenschaft der Zitronensäure gegenüber den Bakterien des verdorbenen Fleisches zurückgeführt wird, welch letzteres von diesen Autoren als das eigentliche Agens bei der Entstehung des Skorbutes angesehen wird.

Außerdem empfiehlt es sich, bei dem Fehlen der Salzsäure im Mageninhalte zu jeder Mahlzeit einige Tropfen Salzsäure geben zu lassen, ferner sind Bittertinkturen und kleine Quantitäten englischen Porterbieres als appetitanregende Mittel sehr zweckmäßig.

Von größter Wichtigkeit ist **die Regelung der Ernährung**, welche im Beginne der Erkrankung stets auf große Schwierigkeiten stößt, da die Kranken meist nicht nur appetitlos sind, sondern direkt Widerwillen gegen die Ernährung äußern und bei ihrer allgemeinen Apathie und Kraftlosigkeit einer ununterbrochenen Überwachung bedürfen, so daß es anfänglich unumgänglich ist, sie von geschultem Personal speisen zu lassen.

Prinzipiell führe ich die Ernährung dieser Kranken per os in neuerer Zeit wesentlich mit Vegetabilien in Püreeform, Püreekartoffeln, Spinat, Schoten, Reisbrei, Griesbrei, Mondamin, Karottenpüree, Maronenpüree, Blumenkohl, Spargelspitzen usw. Ferner lasse ich Appetitschnittchen von Weißbrot mit pikantem Belag, wie Sardellenbutter, Anchovispaste und ähnlichem, sowie Kompotts, Obst und Salate reichen.

Dagegen vermeide ich Fleisch und Eier in der ersten Zeit der Ernährung möglichst ganz, höchstens kommen kleine Mengen von rohem geschabtem Rindfleisch oder Schinken oder Roastbeef zur Anwendung, um nach Möglichkeit der Eiweißfäulnis im Darme den Nährboden zu entziehen. Auch Milch lasse ich nicht in großen Mengen verabfolgen, da schon die großen hierbei genossenen Wassermengen bei der allgemeinen Hydrämie dieser Kranken und der Schwäche des Herzmuskels nicht günstig einwirken.

Die Zufuhr von animalischem Eiweiß lasse ich in der ersten Behandlungszeit per rectum besorgen und zwar im Anschlusse an die erwähnten regelmäßigen Darmspülungen. Ich verwende hierzu Milch, Eier und künstliche Eiweißpräparate, welche auf diese Weise nicht die Passage durch den ganzen Darm zu machen haben, mithin auch nicht in dem Maße, wie die per os genossenen Stoffe der Fäulnis unterliegen, sondern schneller resorbiert und mit ihren Resten bei der nächsten Darmspülung sicher beseitigt werden. Diese Spülungen und Nährklistiere lasse ich anfänglich, wenn irgend möglich, zweimal täglich ausführen.

Diese Ernährung erfordert eine große Sorgfalt und Geduld von seiten des Pflegepersonals, und es ist ohne weiteres klar, daß sie in der Hauspraxis bei den minderbemittelten Ständen überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Wenn es nicht gelingt, durch eine sorgfältige Ernährung die Kräfte zu heben, so ist auch von einer medikamentösen Behandlung kaum ein Erfolg zu erwarten, und es empfiehlt sich, nicht eher solche Mittel anzuwenden, welche auf die Beschaffenheit des Blutes selbst einwirken sollen, als eine deutliche Hebung der schwer gesunkenen Körperkräfte nachweisbar ist. Allenfalls können in dieser ersten Periode der Therapie gegen fieberhafte Temperatursteigerungen kleine Dosen von Chinin gegeben werden, welche, zu etwa 0,25 zweimal am Tage gegeben, häufig einen sehr deutlichen Einfluß auf die Temperatur ausüben. Ebenso haben sich kleine Dosen Aspirin (0,5) drei- bis viermal am Tage für diesen Zweck als günstig erwiesen.

Hat man in dieser Weise mit Magendarmspülungen, geeigneter Pflege und Diätetik zwei bis drei Wochen lang diese Therapie fortgeführt, und ist der Krankheitsfall ein solcher, bei welchem die Blutdestruktion und sonstigen Organveränderungen noch nicht zu weit fortgeschritten sind, so machen sich folgende Zeichen in der Besserung bemerkbar. Zunächst fühlen die Kranken sich subjektiv kräftiger, die Apathie wird geringer, der Appetit reger, die ganze Stimmung eine bessere. Objektiv läßt sich bei Körperwägungen in der ersten Woche häufig eine Abnahme des Körpergewichtes konstatieren, die auf das Schwinden ödematöser Schwellungen zurückzuführen ist. Dann aber hebt sich das Körpergewicht infolge der günstigeren Ernährung in stetiger Weise, wobei man berücksichtigen muß, daß die Kranken infolge der häufig seit Monaten bestehenden Appetitlosigkeit meist in einem verhältnismäßig sehr schlecht genährten Zustande in die Behandlung treten.

Auf diese Tatsache ist ein Phänomen zurückzuführen, welches ich bei der Untersuchung des Blutes in jedem einzelnen Falle beobachtet habe, daß nämlich in diesen ersten Stadien der Behandlung trotz der Zunahme des Körpergewichtes und trotz der allgemeinen

Besserung des Befindens bei den laufend fortgeführten Untersuchungen des Blutes eine Zunahme des Wassergehaltes, also eine noch stärkere Verdünnung des Blutes eintritt, als bei der Aufnahme vorhanden war, eine Erscheinung, die mich anfänglich häufig zu prognostisch ungünstigen Schlüssen verleitet hat, die indes lediglich darauf zurückzuführen ist, daß infolge der Verbesserung der Nahrungsaufnahme größere Mengen von Flüssigkeit in die Zirkulation gelangen, so daß das Blut verdünnt wird. An den Zellen selbst lassen sich in diesen ersten Stadien meist noch keine deutlichen Veränderungen nachweisen.

Sehr wichtig ist das Verhalten des Urins, dessen Quantität täglich gemessen werden muß, denn wir haben an der wachsenden Menge des Urins den deutlichsten objektiven Maßstab für die gesteigerte Nahrungsaufnahme; außerdem muß die Indikanausscheidung kontrolliert werden, und bei den günstig verlaufenden Fällen pflegt unter dem geschilderten Regime diese Ausscheidung in der zweiten bis dritten Woche zu schwinden.

Wenn die Besserung bis zu diesem Grade fortgeschritten ist, tritt die Aufgabe heran, auf **die Blutmischung selbst direkt einzuwirken,** und es wirft sich alsdann die Frage auf, welches von den bekannten blutverbessernden Mitteln hier am Platze ist. Das **Eisen,** welches bei der Chlorose seit alters mit gutem Erfolge angewandt wird, ist schon von Eichhorst als unzweckmäßig bei der perniziösen Anämie bezeichnet worden, eine Ansicht, die von verschiedenen Seiten bestätigt wurde. Es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß der Organismus dieser Kranken an Eisen Mangel leidet, denn wir haben ja gesehen, daß sich reichliche Eisendepots infolge der vermehrten Blutdegeneration in der Leber dieser Kranken finden, und anderseits haben die neueren Arbeiten über das Wesen der Eisenwirkung im Organismus ergeben, daß weniger eine Neubildung von Zellen im Knochenmarke, als vielmehr eine Verbesserung des Hämoglobingehaltes durch das Eisen bedingt wird, und es ist fraglich, ob diese Wirkung bei den eigenartigen Verhältnissen der perniziösen Anämie, bei der das Knochenmark schon an und für sich im Zustande lebhafter regenerativer Tätigkeit begriffen ist, am Platze ist.

So viel glaube ich nach eigenen Beobachtungen sagen zu können, daß die Eisentherapie in der ersten Zeit der Behandlung eher kontraindiziert ist, da sie bei der geringen Leistungsfähigkeit der Verdauungsorgane geeignet ist, den Appetit zu verringern, also gerade der oben entwickelten Indikation entgegenwirkt.

Dagegen kommen leicht verdauliche Eisenpräparate in der Rekonvaleszenz in Frage und vielleicht auch bei denjenigen selteneren Fällen, bei welchen das völlige Fehlen kernhaltiger roter Blutkörperchen in der Zirkulation auf eine mangelhafte regenerative Tätigkeit im

Knochenmarke hindeutet, bei denen also die direkte Veranlassung vorliegt, einen Reiz auf das Knochenmark auszuüben.

Als das sicherste Mittel zur Verbesserung der Blutbeschaffenheit hat sich nach allen Mitteilungen bei diesen Krankheiten das **Arsen** am besten bewährt. Indessen möchte ich ausdrücklich hervorheben, daß das Arsen nicht etwa als ein Spezifikum für perniziöse Anämie anzusprechen ist, sondern nur auf der Basis der sorgfältigsten diätetischen Therapie einen günstigen Erfolg verspricht.

Es empfiehlt sich, bei unseren Kranken das Arsen subkutan anzuwenden, um die Verdauung möglichst wenig zu beeinflussen, und ich kann aus längerer Erfahrung diejenige Modifikation der Arseninjektion empfehlen, welche von v. Ziemssen angegeben ist. Dieselbe besteht darin, daß 1 g reiner arseniger Säure in 5 ccm Normalnatronlauge unter Kochen gelöst, mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und darauf filtriert wird, so daß eine einprozentige Lösung von Natron arsenicosum entsteht, zu welcher man so viel Salzsäure hinzusetzen läßt, bis die Reaktion neutral ist. Hiervon beginnt man mit Einspritzungen von $^1/_{10}$ ccm, also einer Dosis von 1 mg Acidum arsenicosum und steigt allmählich bis zu 1—2 cg. Die Injektionen sind schmerzlos und werden sehr gut vertragen. Das in neuerer Zeit vielfach empfohlene Atoxyl hat nach meiner Erfahrung nicht dieselbe sichere Wirkung, wie die bisherigen Arsenpräparate.

Von sonstigen Medikamenten ist noch das **Jod** zu erwähnen, welches in solchen Fällen, wo eine luetische Grundlage des Leidens anzunehmen ist, am Platze ist. Dagegen lassen sich durch Phosphor, Mangan und andere für diese Zustände von Blutarmut empfohlene Mittel ebensowenig günstige Erfolge erreichen, wie von dem neuerdings entsprechend der organotherapeutischen Richtung empfohlenen Knochenmark. Letzteres ist zum Teil roh, zum Teil in präpariertem Zustande von verschiedenen Seiten bei dieser Krankheit versucht worden, doch anscheinend selten mit günstigem Erfolge, eine Erfahrung, die ich selbst bestätigen kann.

Bluttransfusionen sind für Kranke in den extremen Stadien der perniziösen Anämie gegen den Collaps ausgeführt worden und können, wie z. B. Beobachtungen von Quincke und Ewald zeigen, unter Umständen einen vorübergehenden Erfolg haben. Eine definitive Heilung pflegt bei diesen Kranken wegen zu weit fortgeschrittener Anämie ausgeschlossen zu sein. Von vornherein könnte es rationell erscheinen, die Bluttransfusionen schon in früheren, also noch nicht ganz verzweifelten Fällen als Unterstützungsmittel der sonstigen Therapie anzuwenden, da man sich von denselben einen direkten Reiz auf die Blutbildung im Knochenmarke versprechen darf. Indessen ist doch zu bedenken, daß die Transfusion eines gesunden menschlichen Blutes

gerade bei solchen schweren Anämien Gefahren mit sich bringt, welche verhängnisvoll werden können. Es ist nämlich zu berücksichtigen, daß das isotonische Verhalten des gesunden Blutes aller Wahrscheinlichkeit nach ein anderes ist als das des perniziös anämischen, daß daher die Transfusion des ersteren sehr leicht zu einer Alteration und Zerfall von Blutzellen in der Zirkulation des anämischen führen kann, und daß auch durch Erhöhung des Blutdruckes infolge der Transfusion die bei den Anämischen bestehenden Erkrankungen der feinsten Gefäße Gefahren mit sich bringen, die wir in ihrer Tragweite nicht zu beurteilen vermögen. Ich habe mich aus diesen Gründen bisher zur Ausführung der Transfusion bei diesen Kranken nicht entschließen können.

Rektale Blutinfusionen. Mariani empfiehlt, von der richtigen Beobachtung ausgehend, daß Blutzellen im Darm unverändert zur Resorption gelangen, rektale Infusionen von Hammelblut zur Beseitigung schwerer Anämien verschiedenen Ursprungs und rühmt die günstigen Erfolge. Ich selbst habe verschiedentlich rektale Infusionen von 200—300 ccm menschlichen Blutes, das aus Aderlässen gewonnen war, bei derartigen Kranken angewandt, habe aber bisher nicht den Eindruck wesentlichen Erfolges danach gewonnen. Immerhin empfehlen sich weitere Versuche nach dieser Richtung.

Bei fortschreitender Besserung ist es zweckmäßig, den Stoffwechsel durch Massage, leichte hydrotherapeutische Prozeduren und später durch Gymnastik anzuregen, die Zirkulation zu verbessern und dadurch den Kräftezustand zu heben.

Allmählich müssen die Kranken an eine schwerere Kost gewöhnt werden, wobei naturgemäß vorsichtig vorgegangen werden muß. Bei dauerndem Salzsäuremangel im Magen sind dauernde Gaben von Salzsäure zu den Mahlzeiten notwendig.

Sobald es sich um solche Anämien handelt, welche durch chronische Blutungen entstanden sind, wird naturgemäß die erste Aufgabe sein, die Blutungen zu beseitigen. Da es sich sehr häufig um kleine dauernde Blutungen des Magens handelt, so empfehlen sich hierfür mehrmalige Gaben von Liquor ferri sesquichlorati (3—5 Tropfen in einem Glas Wasser) neben schleimiger Suppendiät, während gynäkologische chronische Blutungen durch lokale Therapie geheilt werden müssen.

Nachdem dieser wichtigen Indikation, die Grundlage des Leidens zu beseitigen, genügt ist, bleibt die Aufgabe der Therapie wieder dieselbe wie bei den intestinalen Formen, d. h. die fehlerhaften Blutbil-

dungen müssen durch das geschilderte diätische und medikamentöse Regime beseitigt werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß auch bei diesen Formen der perniziösen Anämie aller Wahrscheinlichkeit nach Atrophien der Drüsen des Verdauungstraktus auftreten, so daß auch hier den Veränderungen im Magendarmkanal die größte Aufmerksamkeit zu widmen ist.

VI. Kapitel.

Die Chlorose.

Unter *Chlorose*, *Bleichsucht*, versteht man eine Form von Anämie, welche in bezug auf ihre *Entstehung*, ihre besondere *Symptomatologie* und den *Krankheitsverlauf* schon seit Hippokrates von anderen Anämien scharf unterschieden worden ist und heute noch eine Krankheitsgruppe für sich bildet, die einer gesonderten Besprechung bedarf.

Dieser Gruppe gehören fast ausschließlich *junge Mädchen und junge Frauen an*, welche in ihrem Äußern die Anämie durch eine *auffällige Blässe der Haut und der Schleimhäute* verraten. Gleichzeitig besteht in vielen Fällen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene *gelbliche Färbung*, welche unter Umständen *bis ins Grünliche* spielen kann, und, wie sich dies in der Pathologie öfters findet, ist nach diesem keineswegs besonders wichtigen und auch nicht so sehr häufigen Symptom der *Grünfärbung* derjenige Name entstanden, welcher seit langem den ganzen Symptomenkomplex umgreift und sich in den Ländern aller Zungen eingebürgert hat, nämlich der Name „*Chlorose*“ (von χλωρός = grünlich).

Der *Begriff* „*Chlorose*“ wird von manchen Ärzten sehr weit gefaßt, und jede Anämie heranwachsender Mädchen demgemäß als chlorotische Erscheinung bezeichnet. Vor dieser Verallgemeinerung des Krankheitsbegriffes kann nicht genug gewarnt werden, denn erstens ist die Chlorose auch nach den neueren Kenntnissen von der Zusammensetzung des Blutes durchaus *eine Krankheit sui generis*, zweitens können junge Mädchen ebenso wie Erwachsene durch die allerverschiedensten Ursachen anämisch werden, und es liegt die große Gefahr vor, daß eine schwere anämisierende Grundkrankheit übersehen wird, wenn

man alle möglichen Anämien dieses jugendlichen Alters mit dem Begriffe der Chlorose zusammenwirft.

Besonders häufig sind es die beginnende Lungentuberkulose und chronische Nephritis, die mit der begleitenden Anämie eine harmlose Chlorose vortäuschen.

Vorkommen nach Geschlecht, Lebensalter und Örtlichkeit. Disponierende Schädlichkeiten.

Die Chlorose tritt vorzugsweise beim weiblichen Geschlecht auf, wie man seit jeher zu beobachten Gelegenheit gehabt hat; jedoch gibt es unzweifelhaft auch Fälle von echter Chlorose bei jungen Männern, bei welchen alle Symptome dieser Krankheit sowohl im Blute, wie an den übrigen Organen in deutlichster Weise ausgeprägt sind. Wie schon Wunderlich bemerkte, sind es vorzugsweise junge Männer, welche einen schwächlichen Körperbau haben und einem ruhigen Beruf angehören, z. B. Schneidergesellen, Schreiber usw., welche diesen Symptomenkomplex zeigen.

Das Lebensalter, in welchem die Chlorose zuerst auftritt, ist in der weitaus größten Mehrzahl das der Entwicklungsjahre, also vom 12. bis 14. Jahre ab bis zum 20. Doch gibt es auch Fälle von frühzeitiger, bei jugendlicheren Kindern auftretender Chlorose, anderseits ist ihr erstmaliges Auftreten in den zwanziger Jahren ziemlich häufig, jenseits des 30. Lebensjahres dagegen ungemein selten. Rückfälle der chlorotischen Erscheinungen kommen ebenfalls nach dem 30. Lebensjahre sehr selten zur Beobachtung.

In bezug auf die Konstitution läßt sich so viel sagen, daß sicher die zart gebauten, mit wenig Muskulatur, aber verhältnismäßig reichlichem Fettpolster ausgestatteten jungen Mädchen in relativ größerer Zahl an Chlorose erkranken, aber anderseits bietet auch die robuste Konstitution eines auf dem Lande aufgewachsenen Mädchens, z. B. des dienenden Standes, keine Gewähr gegen das Auftreten dieser Krankheit; nur sei gleich hier bemerkt, daß die Chlorose bei diesen letzteren Mädchen in der Regel einen viel leichteren Charakter trägt und schneller und sicherer zu beseitigen ist, als bei den zarter konstituierten.

Ob in gewissen Gegenden die Chlorose häufiger auftritt als in anderen, dürfte schwer zu ermitteln sein, da sich wohl kaum sichere Statistiken über diese Krankheit gewinnen lassen, zumal viele Ärzte unter Chlorose jede Anämie eines jungen Mädchens begreifen. Nur soviel dürfte sicher sein, daß in den großen Städten diese Krankheit häufiger zu beobachten ist als auf dem Lande.

Der Ausbruch der Chlorose wird durch eine überaus große Zahl von Schädlichkeiten begünstigt, welche man als disponierende

Momente anzusehen hat, und deren Kenntnis für die Auffassung des ganzen Krankheitsbildes einerseits, sowie die Behandlung anderseits von großer Bedeutung ist.

Diese disponierenden Schädlichkeiten liegen erstens auf dem Gebiete der allgemeinen Hygiene, und zweitens sind sie in gewissen Organerkrankungen begründet.

Zur ersten Gruppe, d. h. zu den hygienischen Schädlichkeiten, gehört eine fehlerhafte Erziehung nach der körperlichen und geistigen Richtung, ein Punkt, der besonders in den höheren Ständen von großer, und man darf wohl sagen, sozialer Bedeutung ist.

Es handelt sich hier um den so häufig zu beobachtenden Fehler, daß die körperliche Ausbildung der heranwachsenden Mädchen gegenüber der der Knaben stark vernachlässigt wird, daß die Mädchen, statt im Freien herumzuspringen, aus Rücksicht auf die Toilette an der Hand der Bonne spazieren geführt werden, dabei überhaupt nicht genügend frische Luft genießen und besonders die raschen und kräftigen Bewegungen der Muskulatur im Freien nicht in genügender Weise auszuführen Gelegenheit haben.

Berücksichtigt man den Ausspruch von Virchow (s. S. 112), daß die Hypoplasie des Herzens und Gefäßsystems zum Teil schon intrauterin angelegt, besonders aber im extrauterinen Leben ausgebildet wird, so drängt sich ganz von selbst der Gedanke auf, daß dieses Zurückbleiben des Herzens und der Gefäße in der Entwicklung wohl in vielen Fällen dadurch verschuldet wird, daß der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäßsystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmaßen und des Rumpfes sehen müssen, bei diesen Kindern nicht in der genügenden Weise vorhanden ist, und daß vielleicht diese mangelhafte Ausbildung des Zirkulationssystems als eine Art Inaktivitäts-Hypoplasie aufzufassen ist.

Zwar läßt sich der Symptomenkomplex der Chlorose selbst nicht aus diesen anatomischen Veränderungen erklären, indessen bilden die letzteren doch sicherlich ein prädisponierendes Moment und außerdem verläuft, wie wir weiterhin sehen werden, die Chlorose bei derartig anormal organisierten Mädchen unzweifelhaft in schwererer Weise, als bei solchen mit gesundem Zirkulationsapparat.

Noch fehlerhafter ist die Unsitte, die heranwachsenden Mädchen in zusammenschnürende Korsetts einzuzwängen, welche den unteren Brustteil zusammenpressen, Atmung und Blutzirkulation behindern und unzweifelhaft häufig neben den allbekannten Veränderungen an der Leber, zu Lageveränderung und Erschwerungen der Motilität des Magens führen.

Andere Schädlichkeiten liegen auf dem Gebiete der Ernährung und bestehen darin, daß die heranwachsenden Mädchen anstatt mit Milch und sonstiger leicht verdaulicher gesundheitsmäßiger Kost, mit leckeren Speisen gefüttert werden, wodurch die Verdauung gestört und der Appetit auf gesunde Nahrung verdorben wird.

In den niederen Ständen sind es häufig Schädlichkeiten der Wohnungshygiene, das Heranwachsen in dumpfigen, wenig von der Sonne beschienenen und schlecht ventilierten Räumen, ferner ungenügende und schwer verdauliche Ernährung, welche die Mädchen zur Chlorose disponieren.

Außerdem kommt bei hoch und niedrig die Frage des vorzeitigen Genusses von Alkohol in Betracht, der häufig aus falsch verstandenen diätetischen Prinzipien den Kindern gestattet wird, in Wirklichkeit aber in so jugendlichem Alter zur Schwächung der Gesundheit führt.

Zu diesen Schädlichkeiten in der Erziehung gesellen sich dann psychische Momente, wie das frühzeitige Erwecken der Sinnlichkeit durch aufregende Lektüre überspannter Romane und dergleichen, woraus sich vorzeitige Liebesgedanken entwickeln, die in vielen Fällen nicht nur das Geistesleben, sondern auch das ganze körperliche Befinden der Mädchen ungünstig beeinflussen.

Eine eigenartige Disposition zum Ausbruch der Chlorose läßt sich in großstädtischen Verhältnissen geradezu alltäglich beobachten und ist meines Erachtens von besonderem Interesse. Es handelt sich um junge Mädchen des dienenden Standes, welche, wie das heutzutage in so großem Umfange geschieht, vom Lande oder kleineren Städten des besseren Verdienstes halber nach der Großstadt ziehen und hier manchmal schon nach ganz kurzem Aufenthalte an deutlich ausgesprochener Chlorose erkranken. Diese Kategorie junger Mädchen macht eine große Zahl unserer weiblichen Hospitalkranken aus, und es ist von Interesse, der Anamnese dieser Mädchen nachzugehen. Ganz gewöhnlich erfährt man dabei, daß diese Mädchen, welche durchschnittlich im Alter zwischen 18—22 Jahren stehen, in ihrer Heimat stets durchaus gesund, kräftig und dienstfähig gewesen sind, was übrigens auch ein Einblick in ihre Dienstbücher deutlich erkennen läßt. Nach ihrer Ankunft in der Großstadt vergeht manchmal nur eine auffällig kurze Zeit, bis sie erkranken und bald den voll ausgebildeten Symptomenkomplex der Chlorose zeigen.

Ich habe mich mit dieser Frage speziell beschäftigt und bei Nachforschungen über den Aufenthalt dieser Mädchen hier in der Großstadt gefunden, daß manchmal schon 2—4 Wochen genügen, um aus dem gesund und robust aussehenden Landmädchen eine Kranke mit ausgesprochenen chlorotischen Symptomen zu machen. Ganz besonders möchte ich darauf hinweisen, daß bei solchen Mädchen

weder von seiten des Magens noch des Darmes, ausgenommen vielleicht von vorübergehender Verstopfung, noch ganz besonders von seiten des Geschlechtsapparates irgend welche Anomalien bestanden, ein Punkt, der für die Auffassung der ganzen Krankheit von großer Wichtigkeit ist.

Als Momente, welche bei diesen Mädchen die Entstehung der Krankheit begünstigen, möchte ich anführen die veränderte Kost und Lebensweise, wobei besonders das späte zu Bett gehen und die zumeist schwerere Arbeit (häufig viele Treppen hoch) zu berücksichtigen sind. Ferner spielt die Hast des Lebens, psychische Erregungen, von diesen besonders das Heimweh, eine Rolle; schließlich ist auch wohl der verminderte Genuß von frischer Luft in vielen Fällen anzuschuldigen.

Jedenfalls ist die Tatsache, daß lediglich die Versetzung eines vorher durchaus gesunden jungen Landmädchens nach der Großstadt genügt, um den Symptomenkomplex der Chlorose hervortreten zu lassen, unbestreitbar, ebenso wie auch die weiterhin zu erwähnende Tatsache, daß lediglich die Zurückversetzung der Mädchen in ihre Heimat die ganze Krankheit ohne weiteres zum Schwinden bringt, und ich halte es nicht für unangebracht, diese Erscheinung als **„Grossstadtchlorose“** zu kennzeichnen.

Überblickt man aber alle diese disponierenden Momente, so ergibt sich ohne weiteres, daß es nichts Einheitliches und nichts Spezifisches sein kann, was die Krankheit hervorbringt, im Gegenteil sprechen die so überaus verschiedenartigen Momente, die wir als disponierende ansehen müssen, dafür, daß es viele Angriffspunkte gibt, welche diese eigenartige Erkrankung in ihrer Entstehung begünstigen, und es drängt sich die Frage auf, welches denn eigentlich das verbindende Glied in dieser großen Kette der verschiedenartigsten Schädlichkeiten ist, das uns die Krankheit selbst in ihrer Entstehung und in ihrem eigentlichen Wesen zu erklären vermag.

Die Symptome.

Die allbekannten Symptome sollen hier nur in Kürze angeführt werden.

Die allgemeine Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute an Konjunktiven und Lippen bildet das erste und hervorstechendste Merkmal der Krankheit. Diese Blässe spielt oft ins Gelbliche und in schweren Fällen sogar ins Grünliche, die sichtbaren Hautgefäße sind von sehr geringer Blutfüllung, die Venen erscheinen als bläulichgraue Linien in der äußerst blutarmen Haut.

Neben dieser mehr blassen oder blaßgelblichen Färbung der Haut bestehen in vielen Fällen dunkelgraue Schatten um die Augen, und ferner ist besonders bemerkenswert, daß keinerlei Zeichen von Abmagerung an dem Fettgewebe der Haut vorhanden sind, daß im Gegenteil viele dieser Kranken sich durch ein besonders reichliches Fettpolster auszeichnen.

Außer dieser Beschaffenheit der Haut fällt ferner bei der Mehrzahl der Chlorotischen eine mehr oder minder ausgeprägte ödematöse Durchtränkung der Haut auf, so daß z. B. die unteren Augenlider oft leicht geschwollen erscheinen und am Rücken und den Knöcheln Fingereindrücke deutlich stehen bleiben.

Alle diese äußeren Zeichen verleihen den Kranken ein eigenartiges pastöses Äußere, welches auf den ersten Blick lebhaft an das Aussehen von Kranken mit frischer Nierenentzündung erinnert, womit allerdings die gelbliche Farbe nicht übereinstimmt.

Der Zirkulationsapparat zeigt zahlreiche auffällige Symptome. Am Herzen finden sich fast ausnahmslos Verbreiterungen der Dämpfungsgrenzen nach rechts und nach links. Die aufgelegte Hand spürt besonders über der Pulmonalarterie ein deutliches systolisches Schwirren, und bei der Auskultation hört man in der auffälligsten Weise systolische Geräusche, welche häufig einen eigentümlichen blasenden Charakter haben.

Diese Herzgeräusche sind seit langem bekannt und Gegenstand vielseitigen Studiums gewesen, trotzdem aber sind die Ansichten über ihre Entstehung bis heute keineswegs einheitlich geklärt. Die Geräusche sind fast stets am lautesten über der Pulmonalarterie, und man hat sie vorzugsweise dadurch zu erklären gesucht, daß der Herzmuskel infolge mangelhafter Blutversorgung erschlafft sei, daß die Papillarmuskeln sich nicht mit der nötigen Kraft kontrahieren und infolgedessen eine relative Schlußunfähigkeit der atrio-ventrikulären Klappen bei der Systole eintritt, die ein Rückströmen des Blutes nach den Vorhöfen, ebenso wie bei einer organischen Mitralinsuffizienz, bewirkt.

Ein subjektives Gefühl von Herzklopfen besteht oft in lebhafter Weise, und ist schon in den ältesten Schriften als hervorstechendes Symptom der Chlorose erwähnt. Dieses Gefühl steigert sich, sobald die Kranken irgend welche starken körperlichen Bewegungen machen, häusliche Arbeit verrichten, Treppen steigen usw. Sie werden infolge hiervon leicht atemlos, und das rasche Klopfen des Herzens, welches infolge dieser geringfügigen Anstrengungen auftritt, bleibt dann häufig auch hinterher als subjektives, sehr lästiges Gefühl bestehen.

Auffällig ist hierbei, daß manche solcher Chlorotischen, welche tagsüber bei der geringsten Anstrengung außer Atem geraten, fähig

sind, des Abends auf einem Balle in intensivster Weise sich dem Tanze hinzugeben und stundenlang diese Strapazen zu ertragen, ohne daß die Atemnot auch nur annähernd so hohe Grade erreicht, wie tagsüber, z. B. nach dem Steigen einer Treppe. Freilich pflegt am Morgen nach einer derartigen Überanstrengung eine besonders starke allgemeine Erschlaffung zu bestehen.

Ebenso wie die Geräusche am Herzen sind bei diesen Kranken seit altersher Venengeräusche bekannt, welche als „Nonnensausen" oder als „Bruit de diable" bezeichnet werden. Man auskultiert diese Geräusche am besten über der Articulatio sternoclavicularis, wobei darauf geachtet werden muß, daß der Hals nicht zu stark seitlich gedreht wird, da sonst auch bei Gesunden dieses Geräusch auftritt.

Thrombosen der Venen, besonders an den Unter- und Oberschenkeln, seltener am Arme, ferner in der Subclavia und Jugularis, ja sogar primäre Thrombosen der Hirnsinus sind beobachtet worden. Weinberger beschreibt einen Fall, bei dem der Thrombus sich bis in die Cava inferior erstreckte und demgemäß ausgedehnte Zirkulationsstörungen am Rumpfe hervorrief. Selbst dieser Fall gelangte zur Heilung und es scheint bei den meisten Fällen um gutartige Thrombosen ohne entzündliche Phlebitiden zu handeln.

Der Respirationsapparat läßt bei Chlorotischen wenig Abweichungen erkennen. Als häufigste Erscheinung dürfte eine Beschleunigung der Zahl der Atemzüge zu gelten haben, welche bei vielen dieser Kranken auftritt und ebenso wie die Herzbeschleunigung auf die relative Sauerstoffarmut des Blutes zurückzuführen ist. Diese Beschleunigung der Atmung ist indes kein Charakteristikum für chlorotische Anämie, sondern findet sich ebenso bei anderweitig entstandener Hämoglobinverarmung.

Viel zahlreicher sind die Symptome, welche sich am Verdauungsapparat abspielen. Hier findet sich zunächst als fast konstantes Zeichen Appetitlosigkeit und Widerwille gegen mancherlei Speisen, z. B. Fleischnahrung, dagegen auf der anderen Seite, und das ist eines der eigentümlichsten Symptome dieser Krankheit, ein absonderlicher Appetit auf schwere oder gar nicht verdauliche Sachen. So haben viele dieser Kranken eine besondere Neigung zu sauren Speisen, Essig, marinierten Sachen, ferner aber auch auf Kalk, Kreide, Schieferstaub und dergleichen, Gelüste, welche außerordentlich an ähnliche Neigungen der Frauen in der Schwangerschaft erinnern.

Von seiten des Magens besteht in vielen Fällen eine auffällige Schlaffheit der Muskulatur, welche nicht selten zu Erweiterungen und Lageveränderungen führt. Doch kann ich mich nicht der Ansicht von Meinert anschließen, welcher die Gastroptose, d. h. das pathologische Herabsinken des Magenfundus, als ein konstantes Zeichen der Chlorose

betrachtet und es gar für die Entstehung des ganzen Krankheitsbildes verantwortlich macht.

Tatsächlich findet sich bei jungen Mädchen infolge des Schnürens und Korsetttragens sehr häufig eine Verdrängung des Magens aus seinen normalen Grenzen, und da infolge der Anämie eine allgemeine Muskelschwäche bei diesen Mädchen besteht, so liegen die Bedingungen für die Ausbildung einer Gastroptose und Dilatation als Folge des Stagnierens der Speisen und der Einschnürung von außen sehr günstig, indes findet man in vielen Fällen vollkommen normale Lageverhältnisse des Magens.

Die sekretorische Tätigkeit des Magens ist in vielen Fällen ganz normal; in einer Reihe anderer Fälle besteht übermäßige Salzsäureproduktion, in anderen zu geringe. Doch sind dies Verhältnisse, welche man niemals ohne weiteres, etwa aus den subjektiven Beschwerden oder der Neigung zum Verschlucken von Kreide schließen kann, sondern immer durch direkte Untersuchung des Mageninhaltes feststellen muß.

Die Darmtätigkeit ist in der Mehrzahl der Fälle gestört und Verstopfung eines der gewöhnlichsten Begleitsymptome der Chlorose, so daß sich auch hier, wie wir weiterhin sehen werden, Theorien entwickelt haben, welche die Entstehung der ganzen Krankheit aus dieser Erscheinung abgeleitet haben.

Die Milz ist in einer Anzahl von Fällen vergrößert und kann sogar deutlich palpabel werden.

Die Geschlechtsfunktionen sind bei den Chlorotischen in verschiedenartiger Weise gestört. Die Menstruation tritt bei chlorotischen Mädchen meist verspätet ein, oder, wo sie schon im Gange war, schwindet sie mit dem Einsetzen der Chlorose oder tritt wenigstens sehr viel spärlicher auf. Im Gegensatze hierzu leiden andere Chlorotische an auffällig starker Menstruation, welche manchmal in kürzeren Pausen als normal auftritt, und gleichzeitig bestehen zumeist sehr heftige Beschwerden beim Eintritt der Menstruation, Kopfschmerzen, allgemeines Übelsein, Unterleibsschmerzen usw.

Auch das Auftreten von Fluor albus ist ein sehr häufiges Ereignis bei Chlorotischen.

Ganz besonders zahlreich sind bei Chlorotischen die Symptome von seiten des Nervensystems, und zwar muß man hierbei zwei Gruppen unterscheiden, von welchem die eine unschwer als reine Folgeerscheinung der anämischen Blutbeschaffenheit aufzufassen ist, die andere dagegen einen ganz selbständigen Charakter besitzt und eine besondere Bedeutung beansprucht. Zu der ersten Gruppe der durch die Anämie bedingten Symptome gehört be-

sonders das Auftreten von Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Ohnmachten, die sich unschwer durch die mangelhafte Versorgung des Gehirns mit Blut erklären lassen, zumal sich alle diese Symptome bessern, sobald die Kranken in horizontaler Lage verharren und dadurch die Blutzufuhr zum Gehirn erleichtern, während sie in der deutlichsten Weise auftreten, sobald die Kranken sich aufrichten oder zu gehen versuchen. Diese Erscheinungen von Gehirnanämie infolge der erschwerten Zufuhr sauerstoffarmen Blutes treten auch bei anderen Formen von Anämie in derselben Weise in die Erscheinung.

Zur zweiten Gruppe der selbständigen Nervensymptome gehören vor allen Dingen psychische Anomalien, die sich in Veränderung der Stimmung, in Unlust zu geistiger oder körperlicher Arbeit äußern, sofern die letzteren nichts anregendes für die Kranken haben, während auf der anderen Seite ganz erhebliche Anstrengungen, wie z. B. die erwähnten Tanzbewegungen, stundenlang ohne besondere Belästigung ertragen werden können.

Von seiten der sensiblen Sphäre finden sich häufig Anästhesien an verschiedenen Stellen der Haut, auch der Schleimhäute, z. B. des Rachens; in anderen Fällen wieder bestehen Hyperästhesien und ganz besonders treten neuralgische Beschwerden in verschiedenen Nervengebieten auf, von denen als besonders häufig Intercostalschmerzen zu erwähnen sind, die, wenn sie auf der linken Seite bestehen, häufig fälschlicherweise auf die Milz bezogen werden und als sog. „Milzstechen“ von den Kranken geklagt werden.

Motorische Störungen sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. So lassen sich Paresen verschiedener Kehlkopfmuskeln, aber auch der Extremitätenmuskeln nicht selten nachweisen.

Das Verhalten der Reflexe ist verschieden. Vielfach erfolgen dieselben in normaler Stärke, manchmal sind sie herabgesetzt, in anderen Fällen wieder gesteigert.

Sehr wichtig sind ferner Störungen von seiten des Sympathicus, welche sich in abnormer Innervation der Gefäße äußern. So beobachtet man bei diesen Kranken sehr häufig ein abnorm leichtes Erröten und schnell darauffolgendes Erblassen der Haut. Auch das Auftreten von Erythemflecken am Rumpfe gehört hierher.

An den Sinnesorganen finden sich besonders häufig Störungen des Sehvermögens, die sich in den meisten Fällen als leichte Ermüdbarkeit beim Lesen, Nähen usw. äußern und in der Mehrzahl der Fälle auf Schwäche der Augenmuskeln und des Akkommodationsapparates zurückzuführen sind.

Neuritis optica kommt nicht selten bei Chlorotischen vor und gibt eine günstige Prognose. Man findet ferner in vielen Fällen seröse

Durchtränkungen der Retina, welche dann auffällig blaß und zumal an den Papillargrenzen unscharf abgesetzt und gelockert aussieht.

Hin und wieder treten Anfälle von vorübergehender Blindheit oder partielle Ausfallerscheinungen im Sehvermögen auf, welche die Kranken lebhaft beunruhigen, durchweg aber eine günstige Prognose geben und völlig wieder verschwinden.

Anomalien im Geschmack wurden schon erwähnt, ebenso finden sich auch Anomalien des Riechvermögens in ganz ähnlicher Weise wie bei Hysterischen.

Die Beschaffenheit des Blutes.

Die Konzentration des Gesamtblutes ist bei Chlorose stets herabgesetzt, der Wassergehalt vermehrt. Dementsprechend ist das spez. Gewicht des Blutes verringert und kann zwischen 1030 und 1050 schwanken. Seit Jahren habe ich bei Chlorotischen das Verhalten des spez. Gewichtes während des ganzen Krankheitsverlaufes verfolgt und kann aus diesen, weit über hundert Fälle umfassenden Untersuchungsergebnissen mitteilen, daß auf der Höhe der Erkrankung das Gewicht zwischen 1035 und 1045 schwankt und daß noch stärkere Verringerungen (unter 1035) auf Komplikationen hindeuten.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren nicht beträchtlich vermindert, und man wird bei auffällig niedrigen Zahlenwerten deshalb an komplizierende anämisierende Einflüsse denken müssen, von denen Hämorrhagien aus einem gleichzeitig bestehenden Ulcus ventriculi oder infolge von Menorrhagie am häufigsten sein dürften. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß allem Anschein nach auch echte Chlorosen gelegentlich unter stärkerer Herabsetzung der Zahl an roten Blutkörperchen verlaufen können.

Bei eigenen Beobachtungen fand ich im Mittel 3,4—4,3 Millionen.
Stockmann ermittelte neuerdings in 61 Fällen folgende Zahlen.

Zahl der Patienten	Rote Blutkörperchen in Millionen	Hb-Gehalt in %	Durchschnittl. Hb-Gehalt in %
6	4,5—5	46—66	52,6
9	4 —4,5	30—60	44,8
11	3,5—4	35—54	42,7
15	3 —3,5	22—44	33,2
10	2,5—3	30—48	35,7
8	2 —2,5	20—46	31,6
2	1,5—2	25—28	26,5
61			

Größe und Form der roten Blutkörperchen. Die Größenverhältnisse der roten Blutkörperchen lassen schon bei bloßer Betrachtung der Zellen unter dem Mikroskope mannigfache Abweichungen von der Norm erkennen. und genaue Messungen haben ergeben. daß starke Unterschiede im Durchmesser der Zellen zu konstatieren sind. welche zwischen 11.5 μ und 5.2 μ schwanken. im Durchschnitt aber etwa normale Dimensionen von 7.5 μ zeigen.

Nach meinen eigenen Erfahrungen sind gerade bei den schweren Chlorosen auf der Höhe der Erkrankung die großen und dabei sehr blassen Blutscheiben mit nur eben angedeuteter Delle auffällig häufig und sie sind daher von Hayem treffend als „chlorotische" rote Blutkörperchen bezeichnet worden.

Kernhaltige rote Blutkörperchen gehören nicht zu den charakteristischen Erscheinungen bei Chlorose. Man findet sie vereinzelt in zahlreichen Fällen auf der Höhe der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz. sie fehlen aber bei einer so großen Zahl vollständig. daß sie unzweifelhaft mit der eigentlichen Erkrankung des Blutes nichts zu tun haben. sondern nur als gelegentliche Zeichen stärkerer regenerativer Vorgänge im Marke aufzufassen sind.

Die Färbung der roten Zellen im nativen Zustande ist stets eine auffällig blasse. und ebenso zeigen die fixierten Zellen des Trockenpräparates bei Behandlung mit Farbstoffen nur eine sehr blasse Nuance derselben. so daß man schon aus diesem Verhalten den deutlichsten Hinweis auf eins der charakteristischen Zeichen im chlorotischen Blute gewinnt. nämlich die Verringerung des Hb-Gehaltes der einzelnen Zellen.

Polychromatophile Färbung findet sich bei Chlorose sehr häufig und bedeutet hier. wo nichts für das Bestehen degenerativer Verhältnisse an den Zellen spricht. lediglich eine Jugendlichkeit der Zellen und ist demnach als ein Zeichen von Regeneration aufzufassen.

Degenerative Veränderungen der Zellen. wie ausgesprochene Poikilocytose und körnige Degeneration gehören nicht zum Bilde der reinen Chlorose. Wo sie sich finden. wird man auf komplizierende Schädlichkeiten fahnden müssen. z. B. an intestinale Blutungen ex ulcere ventriculi oder an Unterernährung oder an schwere Koprostase mit vermehrter Darmfäulnis. nach deren Beseitigung man diese degenerativen Zeichen alsbald verschwinden sieht.

Die Verringerung des Hb-Gehaltes bildet nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Autoren das Charakteristische des Blutbefundes bei Chlorotischen. Seitdem von Duncan auf diese Verhältnisse aufmerksam gemacht wurde, hat man mit spektrophotometrischen Apparaten, mit chromometrischen Apparaten. mittels Messung

des spez. Gewichts, der Trockenrückstände usw. immer wieder die Tatsache bestätigt gefunden, daß der Hb-Gehalt des Blutes bei Chlorose verhältnismäßig erheblich stärker herabgesetzt ist als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Es handelt sich demnach bei der Chlorose um diejenige Form der Anämie, welche man als „Oligochromämie“, Herabsetzung der Färbekraft des Blutes der „Oligocythämie“ gegenübergestellt hat.

Den sichersten Aufschluß über die Menge des im Blute vorhandenen Hb erhält man mittels der sehr einfachen Bestimmung des Sedimentvolumens der roten Zellen. Bei einer großen Zahl von Beobachtungen habe ich ausnahmslos eine auffällige Verringerung des Blutkörperchenvolumens auf durchschnittlich 20% gegenüber 40 bis 50% des normalen Blutes erhalten.

Berücksichtigt man die erwähnte geringe durchschnittliche Verringerung der Zahl der Zellen gegenüber dieser starken Abnahme des Volumens, so ergibt sich, daß die einzelne rote Blutzelle bei Chlorose in auffälliger Weise hämoglobinarm sein muß, ein Befund, der mit der histologischen Untersuchung durchaus in Übereinstimmung steht. Zweitens aber ergibt sich aus der Vergleichung dieser Volumenbestimmungen mit den Maßresultaten an den Erythrocyten, daß die Größenzunahme der letzteren nur auf einer Durchtränkung mit Plasma beruhen kann, die bei einem Teil der Zellen zu einer Quellung führt, die aber nur im zirkulierenden Blute vorhanden ist, während nach der Gerinnung oder Sedimentierung das Serum zum Teil wieder aus den Zellen austritt.

Das Blutserum beansprucht schon wegen seines quantitativen Verhaltens ein besonderes Interesse, da es im Mittel ca. 80% der Gesamtblutmasse bei Chlorotischen ausmacht.

Die Konzentration des Serum habe ich bei einer großen Anzahl Chlorotischer bei leichten Fällen wenig oder gar nicht verändert, in schweren Fällen stets niedriger als in der Norm gefunden. Nur in besonders schweren Fällen, wenn gleichzeitig auch die Zahl der roten Blutkörperchen stark herabgesetzt war, fand ich das Serum beträchtlich an Eiweiß verarmt, doch muß in diesen Fällen, wie erwähnt, immer der Verdacht auftreten, daß ein komplizierendes anämisierendes Moment im Spiele ist. Im allgemeinen habe ich gefunden, daß die Verwässerung des Serum bei Chlorose verhältnismäßig weit geringer ist, als bei einfachen, z. B. posthämorrhagischen Anämien.

Dieses wichtige Verhalten der Blutflüssigkeit spricht im Verein mit allen sonstigen Beobachtungen dafür, daß bei Chlorose keine Steigerung des Eiweißzerfalles eine Rolle spielt, da bei allen derartigen Prozessen gerade der Eiweißgehalt des Serum in erster Linie geschädigt zu werden pflegt.

Man kann infolgedessen bei Chlorose auch nicht schlechthin von Wasserzunahme im Blute — Hydrämie — sprechen, sondern die Gesamtmasse des Plasma ist hier vermehrt, und auch die roten Blutkörperchen müssen in denjenigen Fällen, wo sie normale Zahlenwerte in der Raumeinheit zeigen, durch Aufnahme von Plasma gequollen sein, welches sie augenscheinlich beim Koagulieren oder Zentrifugieren zum Teil wieder abgeben.

Es besteht mithin bei Chlorose ein Zustand, den man zweckmäßig als „Polyplasmie" bezeichnen kann.

Über das Verhalten der Leukocyten liegen zahlreiche Beobachtungen vor, und es ergibt sich hieraus, daß die farblosen Zellen in ihrer Gesamtmenge keine wesentlichen Abweichungen von der Norm zeigen. Vermehrung derselben dürfte auf komplizierende Zustände hinweisen.

Auch die Morphologie der Leukocyten läßt nach Angabe fast sämtlicher Autoren keine Abweichung vom Normalen erkennen.

Die Blutplättchen sind bei Chlorose stets stark vermehrt und ich kann dem hinzufügen, daß, soweit man nach Schätzungen urteilen darf, bei wenig Krankheiten eine so starke Vermehrung dieser Elemente im Blute zu sehen ist, wie gerade bei Chlorose.

Die Gerinnungsfähigkeit des chlorotischen Blutes ist im Gegensatze zu solchem von schweren (sog. perniziösen) Anämien und Leukämie nicht vermindert, sondern eher gesteigert.

Überschauen wir zum Schlusse noch einmal das ganze Symptomenbild der Chlorose und vergleichen wir dasselbe mit dem einer einfachen Anämie, z. B. einer Blutungsanämie, so finden wir bei den einfach Anämischen allgemeine Blässe, Verbreiterung der Herzdämpfung, systolische Geräusche, auch Venensausen in ähnlicher Weise wie bei Chlorotischen; ebenso treten die Erscheinungen der Gehirnanämie, Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel und Ohnmachten auf. Dagegen fehlt bei den einfach Anämischen, wenn keine Komplikationen vorliegen, das ganze Heer der sonstigen nervösen Störungen, besonders Anomalien im psychischen Verhalten, die Anomalien des Appetites; trotz der Zunahme des Pulsschlages infolge der Anämie fehlt das lästige Herzklopfen, und es fehlen auch die Erscheinungen von seiten der sensiblen Sphäre und des vasomotorischen Systems; ganz besonders fehlen die ödematösen Durchtränkungen der Haut, welche den Chlorotischen das eigenartige gedunsene Aussehen verleihen.

Auch im Blute sind die Veränderungen wesentlich verschieden, da bei der einfachen Anämie infolge von Blutungen stets eine nennens-

werte Herabsetzung der Zahl der Zellen vorhanden ist, während der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen wenig oder gar nicht gelitten hat. Auf der anderen Seite zeigt das Serum bei diesen Anämien stets eine mehr oder weniger beträchtliche Einbuße an Eiweißgehalt, so daß gerade in bezug auf diese beiden Hauptfaktoren, Blutzellen und Blutflüssigkeit, ganz andere Verhältnisse herrschen, als bei der Chlorose.

Das Blut der Chlorotischen ist demgegenüber charakterisiert erstens durch das Vorhandensein einer fast normalen Zahl der Erythrocyten und durch das Fehlen ausgesprochener degenerativer Zeichen an diesen Zellen, zweitens durch einen abnorm niedrigen Hb-Gehalt der einzelnen Zellen und drittens den Überschuß eines Plasma von nahezu normalem Eiweißgehalte.

Irgendwelche Zeichen eines aktiven pathologischen Prozesses in den blutbildenden Stätten lassen sich weder an den roten, noch an den farblosen Zellen des Blutes nachweisen.

Pathologische Anatomie.

Eine anatomische Grundlage dieser Krankheit ist noch keineswegs sicher festgestellt. An und für sich besteht die große Schwierigkeit, über organische Veränderungen bei der Chlorose etwas Sicheres auszusagen, darin, daß Todesfälle bei einfacher unkomplizierter Chlorose äußerst selten sind, und wir sind infolgedessen auf diejenigen spärlichen Beobachtungen angewiesen, welche bei solchen Chlorotischen erhoben wurden, die an interkurrenten Erkrankungen starben, wobei dann die Schwierigkeit entsteht, zu unterscheiden, was von den Organveränderungen auf das Konto der Chlorose, und was anderseits auf das Konto der zum Tode führenden Krankheit zu setzen ist.

Zunächst ist zu bemerken, das Veränderungen am blutbildenden Apparate der Chlorotischen, z. B. am Marke der langen Röhrenknochen, die mit irgendwelcher Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit die Entstehung des chlorotischen Blutbildes zu erklären vermöchten, bisher nicht bekannt geworden sind. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt, die Tibien zweier chlorotischen Mädchen genau zu untersuchen, und habe weder makroskopisch in der Verteilung von rotem und Fettmark, noch mikroskopisch krankhafte Veränderungen gefunden.

Am bekanntesten sind die Veränderungen am Zirkulationsapparate geworden, welche Virchow als anatomische Grundlage der Chlorose hinstellte, und welche längere Zeit auch von den Klinikern in diesem Sinne gedeutet wurden. Es handelt sich nach Virchow bei diesen Veränderungen um eine abnorme Kleinheit des Herzens und der großen arteriellen Gefäße, um eine Hypoplasie oder Zwergwachstum, bei welcher die Veränderung am Gefäßsystem sich in abnormer Enge, Dünnwandigkeit und Elastizität der Arterien, ferner auch durch unregelmäßige Gefäßabgänge äußert.

Diese Hypoplasie des Herzens und Gefäßsystems spricht nach Virchow dafür, daß bei der Chlorose eine kongenitale oder doch in früher Jugend erworbene Disposition anzunehmen ist, welche jedoch in der Regel erst in der Pubertätszeit wirkliche Störungen von pathologischem Werte hervorbringt, und daß die Chlorose an sich unheilbar, jedoch durch zweckmäßige Behandlung, insbesonders diätetische Pflege, latent zu machen sei.

Diese Hypoplasien des Herzens und Gefäßsystems sind in der Folgezeit Gegenstand reger Aufmerksamkeit geworden, und man hat kurzweg die enge, dünnwandige und abnorm elastische Aorta als „Aorta chlorotica" bezeichnet, ohne sich jedoch irgendwie über die Frage klar zu werden, wie eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin sich durch Engigkeit des Gefäßsystems erklären lassen könne, und zweitens, weshalb der chlorotische Symptomenkomplex in vielen Fällen so leicht und dauernd zu beseitigen sei, endlich auch über die besonders wichtige Frage, weshalb Männer, die nach Virchows eigenem Ausspruche ebenfalls recht häufig die Hypoplasie des Herzens und der Arterien zeigen, so selten an Chlorose erkranken. Es ist merkwürdig, daß Virchow gerade diesen letzteren Punkt, d. h. das seltene Auftreten der Chlorose beim Manne, trotz häufiger, anatomisch nachweisbarer Veränderungen am Gefäßsystem bei seiner Hypothese vollständig außer acht läßt.

Tatsächlich spielt gewiß bei manchen Chlorotischen die Hypoplasie des Herzens und der Gefäße eine wichtige Rolle, aber nur insofern, als sie eine irreparable und daher sehr ungünstige Komplikation der Chlorose bildet; denn es handelt sich hier um eine mangelhafte Ausbildung des Gefäßsystems, die in früher Jugend erworben wird, die aber ohne weiteres unmöglich zur chlorotischen Blutveränderung, d. h. Verarmung an Hämoglobin, führen kann, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach einen anderen pathologischen Zustand des Blutes mit sich bringt, den wir als Oligaemia vera, d. h. Verringerung der Gesamtmasse des Blutes, bezeichnen müssen, wie dies oben geschildert wurde.

An und für sich kann die Hypoplasie des Gefäßsystems unmöglich zur Chlorose führen, sie kann höchstens für ein disponierendes Moment angesehen werden, und außerdem spielt sie sicher eine wichtige Rolle bei denjenigen Chlorotischen, deren Krankheitsverlauf durch eine abnorme Neigung zu Rückfällen und durch eine sehr geringe Besserungsfähigkeit charakterisiert ist, so daß man sie auch als „habituelle persistierende" Chlorosen bezeichnet hat.

Soviel ist heute mit Sicherheit auszusagen, daß die schweren anatomischen Veränderungen des Gefäßsystems kein Charakteristikum oder gar die spezifische Grundlage der Chlorose bilden. Indessen werden wir bei unseren weiteren Betrachtungen wiederholt zu berücksichtigen haben, da sie als disponierendes Moment unsere besondere Aufmerksamkeit in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht erheischen.

Ähnliche hypoplastische Veränderungen hat man auch am Genitalsystem der Chlorotischen gefunden und auch diese Veränderungen in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Chlorose gebracht. Indessen ist hier dasselbe zu sagen wie bei der Hypoplasie des Gefäßsystems, daß auch diese Anomalien lediglich als disponierende Momente aufzufassen sind, zur Erklärung des ganzen Symptomenbildes aber und der Blutveränderung im speziellen nicht zu verwerten sind.

Alle anderen Veränderungen, wie Degeneration des Herzmuskels, parenchymatöse Entzündung der Nieren und andere anatomische Veränderungen sind durchweg als sekundär zu betrachten, und es zeigt sich aus alledem, daß irgend eine sichere anatomische Grundlage für die Erklärung dieser Krankheit bisher vollständig fehlt.

Es ergibt sich somit für die Chlorose ebenso wie für die meisten Fälle von perniziöser Anämie die Folgerung, die Diagnose auf der klinischen Untersuchung zu basieren, da es sich auch bei der

Chlorose vorzugsweise um funktionelle Störungen der Organe handelt, während die nachweisbaren anatomischen Veränderungen teils sekundärer Natur, teils als Komplikationen anzusehen sind.

Die Entstehung des chlorotischen Symptomenbildes.

Sehr verschiedenartig sind die Ansichten, welche man seit jeher über die Entstehung und das eigentliche Wesen dieser Krankheit geäußert hat. Zunächst ist hier diejenige Theorie zu erwähnen, welche die Chlorose als eine essentielle Blutkrankheit ansieht, bei welcher alle Organveränderungen oder Symptome von seiten der Organe sekundärer Natur und **das Blut selbst** das primär erkrankte sei. Diese Ansicht ist nach den zahlreichen exakten Blutuntersuchungen der letzten Jahrzehnte, deren Resultate wir oben erwähnten, nicht mehr haltbar, denn eine spezifische Erkrankung des Blutes müßte nach unseren heutigen Anschauungen an Veränderungen der Blutzellen gebunden sein und, wie wir sahen, finden sich gerade hierfür keinerlei Anhaltspunkte, da die hauptsächlichste und wichtigste morphologische Veränderung lediglich eine Verarmung der Zellen an Hämoglobin ist, während irgend welche degenerative Erscheinungen, ebenso wie charakteristische pathologische Veränderungen der Leukocyten vollständig fehlen.

Auch das Fehlen krankhafter Veränderungen des Knochenmarkes, das wir bereits erwähnten, spricht gegen die Annahme einer eigentlichen Blutkrankheit, und ferner muß noch ein Punkt besonders betont werden, auf den schon Becquerel und Rodier, die ausgezeichneten Forscher auf dem Gebiete der Hämatologie in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, aufmerksam machten, nämlich, daß die Veränderungen des Blutes bei den Chlorotischen nicht immer der Schwere des Krankheitsbildes entsprechen, vielmehr, besonders im Anfang der Krankheit, wenn alle sonstigen Symptome in deutlichster Weise ausgeprägt sind, häufig verhältnismäßig gering sind und erst zunehmen bei längerem Bestehen der Krankheit, was wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse zum Teil wohl auf ungenügende Nahrungszufuhr, in manchen Fällen auch auf begleitende Symptome, z. B. stärkere Menstrualblutungen, manchmal vielleicht auch auf Autointoxikation vom Darme zurückführen müssen. Es läßt sich also die Annahme, daß das Blut selbst das primär erkrankte Organ bei der Chlorose sei, nicht aufrecht erhalten.

Auch auf Störungen in den **Geschlechtsfunktionen** hat man seit altersher die Entstehung der Chlorose zurückzuführen gesucht, zumal, wie schon erwähnt, zu geringe oder zu starke menstruelle Blutungen in

den meisten Fällen von Chlorose beobachtet werden, so daß Trousseau geradezu von einer menorrhagischen Chlorose spricht.

Außerdem hat man auch anatomische Anomalien der Geschlechtsorgane, welche sich als Hypoplasie dieser Organe nicht selten in ähnlicher Weise ausgebildet finden, wie wir dies beim Zirkulationsapparate sahen, für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht; indessen sind alle diese Veränderungen für die Entstehung der Krankheit generaliter nicht heranzuziehen, sondern können höchstens, wie schon vorher erwähnt, in manchen Fällen als disponierend angesehen werden. In der Mehrzahl der Fälle jedoch sind sie sicher lediglich sekundäre Folgeerscheinungen des chlorotischen Krankheitsbildes.

Daß alle diese Anomalien keine allgemeine Bedeutung für die Genese der Chlorose haben können, zeigt sich mit Sicherheit darin, daß ganz unzweifelhaft zahlreiche Chlorotische vor dem Beginn ihrer Erkrankungen weder anatomische noch funktionelle Anomalien ihrer Geschlechtsorgane zeigen.

Entsprechend den modernen pathologischen Anschauungen hat man neuerdings die Geschlechtsorgane noch in einer anderen Weise für die Entstehung der Chlorose verantwortlich zu machen versucht, indem man annimmt, daß von diesen Organen, ähnlich wie wir dies mit größerer Sicherheit von der Schilddrüse annehmen müssen, neben der bekannten spezifischen Funktion noch eine innere sekretorische Tätigkeit stattfinde, bei welcher Stoffe in die Blutbahn gelangen sollen, die in irgend welchen Beziehungen zur Blutbildung stehen.

Diese Ansicht gründet sich besonders auf die Tatsache, daß die Chlorose vorzugsweise in derjenigen Periode des Lebens auftritt, in welcher die Geschlechtsorgane zur Reife gelangen. Indessen ist für die Unsicherheit dieser Theorien charakteristisch, daß nach der einen Version, die von v. Noorden vertreten wird, ein Ausfall an innerer Sekretion bei den Chlorotischen vorhanden sein soll, infolgedessen nicht genügend Stoffe in das Blut gelangen, um die Blutbildung anzuregen, während eine andere Theorie von Ll. Jones gerade im Gegensatze hierzu annimmt, daß während der Geschlechtsreife innere Sekrete im Überschuß in das Blut gelangen und so auf komplizierte Weise die chlorotische Blutbeschaffenheit bedingen.

Diese modernen Anschauungen, welche versuchen, die Chlorose auf hypothetische funktionelle Störungen der Genitalorgane zurückzuführen, erscheinen mir ebenso unhaltbar wie die älteren, welche sich an die anatomischen und bekannten funktionellen Störungen hielten. Ich halte diese Ansichten hier bei der Chlorose für ebenso einseitig, wie bei der Hysterie, wo schon der Name zeigt, daß man früher die Erkrankungen durchgehends auf die uterine Sphäre zurückführte, obwohl auch bei

dieser Krankheit kein Zweifel besteht, daß zahllose Hysterische völlig normale Geschlechtsorgane und -funktionen aufweisen, so daß wohl im Ernste kein Arzt heutzutage mehr den Symptomenkomplex der Hysterie generaliter auf die Gebärmutter zurückführt.

Nach Kahane gehört die Chlorose zu den **Vegetationsstörungen** im Sinne von Kundrat, welche bereits embryonal angelegt ist und sich in einer Minderwertigkeit des Blutes und der blutbildenden Organe dadurch äußert, daß diese Systeme erhöhten Anforderungen, wie Überanstrengung, Gemütsaffekten, schlechter Ernährung usw. nicht gewachsen sind.

Eine andere Ansicht, welche besonders von Clark und Nothnagel vertreten wurde, bestand darin, daß bei Chlorotischen, welche auffällig häufig an Verstopfung leiden, abnorme **Fäulnisprozesse im Darme** auftreten sollen, durch deren Resorption die Erkrankung entstehe.

Diese Theorie der Autointoxikation ist indessen ebenfalls für die Erklärung des ganzen Krankheitsbildes nicht aufrecht zu erhalten, da sich auch hier wieder anführen läßt, daß zahlreiche Chlorotische weder vor, noch nach ihrer Krankheit an Verstopfung leiden. Immerhin habe ich den Eindruck, daß bei manchen Chlorotischen derartige Autointoxikationen vom Darme aus als schädliche Nebenwirkungen auftreten können, und glaube, daß das Auftreten verschiedener degenerativer Zeichen an den roten Blutkörperchen, die nicht zum eigentlichen Blutbilde der Chlorose gehören, häufig auf diese Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

Eine andere Theorie zur Erklärung der Entstehung unserer Krankheit ist von Meinert aufgestellt worden, welcher, wie schon oben erwähnt, ein Hauptgewicht auf die Verlagerung und Erschlaffung **des Magens** legt, aus welcher sich nach seiner Ansicht eine Zerrung des sympathischen Bauchgeflechtes entwickelt, die zur Entstehung von Anämie resp. Chlorose führen soll; indes sahen wir bereits oben, daß Gastroptose nur bei einem nicht sehr großen Bruchteile der Chlorotischen vorhanden ist, also für ein allgemein wirksames Moment bei der Entstehung der Krankheit nicht angesehen werden kann.

Überschaut man alle diese Theorien, von denen ich nur die wichtigsten angeführt habe, so ergibt sich ohne weiteres das Unbefriedigende derselben aus dem Umstande, daß sie nicht ein wirklich einheitliches, in allen Fällen wirksames und krankmachendes Prinzip ergeben, daß sich vielmehr bei jeder von ihnen ohne weiteres

sagen läßt, daß die angeschuldigten anatomischen oder funktionellen Veränderungen in so und so viel Fällen sicher nicht vorhanden sind.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die charakteristischen Symptome, welche die Chlorose von anderen einfachen Anämien unterscheiden, und berücksichtigen wir, daß es ausschließlich die Symptome von seiten des Nervensystems sind, welche diese Unterscheidungen bedingen, berücksichtigen wir auf der anderen Seite den eigenartigen Blutbefund, welcher ohne Verminderung der Zellen lediglich eine auffällige Anhäufung von Plasma im Blute und Hämoglobinarmut der Zellen aufweist, so liegt es näher, an Anomalien in der Lymphbildung als in der Blutbildung zu denken, denn es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß nicht nur das Blut bei Chlorose plasmareicher ist, sondern abnorme Mengen von Flüssigkeit auch in anderen Geweben des Körpers angehäuft sind. Auch die Gewichtsabnahme, welche man im Beginne der Behandlung bei vielen Chlorotischen beobachtet, ebenso wie die häufigen Knöchelödeme deuten darauf hin, daß bei Chlorotischen ein erhöhter Wasserreichtum der Gewebe besteht. Interessant ist ferner, daß sich bei ophthalmoskopischen Untersuchungen auffällig oft eine Verwaschenheit der Papillengrenze und ähnliche Veränderungen finden, welche aller Wahrscheinlichkeit nach darauf zurückzuführen sind, daß Flüssigkeit aus den Gefäßen ausgetreten ist und das Retinalgewebe durchtränkt hat.

Alle diese Erfahrungen deuten darauf hin, daß bei der Chlorose mehr die Blutgefäße in ihrer Funktion gestört sind als das Blut selbst, daß die Regulierung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben gestört ist derartig, daß im Blute selbst eine Anhäufung von Flüssigkeit eintritt, welche infolge gestörter sekretorischer Tätigkeit nicht in genügendem Maße zur Abscheidung kommt und infolgedessen sekundär auch zu Stauungen der Gewebslymphe führt. Interessant ist in dieser Beziehung die Angabe von v. Noorden, daß bei Besserungen im Allgemeinbefinden der Chlorose die Diurese trotz herabgesetzter Flüssigkeitszufuhr häufig auffällig zunimmt; offenbar weil infolge der eintretenden Besserung der Organismus sich der überschüssigen Flüssigkeit entledigt.

Diese Störungen in der Zirkulation von Blut und Lymphe weisen darauf hin, daß bei Chlorose Anomalien in der Funktion der vasomotorischen Nerven vorhanden sind, auf welche ja die meisten Autoren das leicht auftretende und wechselnde Erblassen und Erröten der Chlorotischen zurückführen, und auch die Befunde im Blute dieser Kranken lassen sich durch die Annahme vasomotorischer Störungen leicht erklären.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die Gewebe Chlorotischer mit überschüssiger Flüssigkeit durchtränkt sind, so ist es nicht schwer verständlich, daß auch im Knochenmark die Zellen in ihrer Entwicklung dadurch geschädigt werden, daß sie durch Flüssigkeitsaufnahme quellen und dementsprechend unvollkommen hämoglobinhaltig werden, zumal man annehmen muß, daß während der Pubertätsentwicklung an und für sich höhere Anforderungen an die blutbildende Tätigkeit gestellt werden. Die Hämoglobinarmut der chlorotischen Blutkörperchen ist somit keineswegs die Folge einer spezifischen Erkrankung der blutbildenden Organe, wogegen auch die sonstigen Befunde im Blute sprechen.

Ich halte demnach die Chlorose für **eine Neurose**, welche im Pubertätsalter oder bald darauf Mädchen und Frauen nicht ausschließlich, aber doch vorzugsweise befällt und durch verschiedenartige voraufgegangene Dispositionen in ihrer Entstehung begünstigt wird. Die anämische Blutbeschaffenheit ist lediglich ein Begleitsymptom dieser Neurose, wenn auch das konstanteste und hervorstechendste Symptom, dessen Ausbildung ebenso auf mangelhaftes Funktionieren der Nerven zurückzuführen ist, wie alle anderen, die Chlorose charakterisierenden nervösen Symptome.

Sowohl die Symptomatologie, wie die Erhebungen über die ätiologischen Momente, schließlich auch die weiterhin zu besprechenden therapeutischen Resultate schließen meiner Ansicht nach eine spezifische Organerkrankung des Blutes selbst ebenso aus, wie die Entstehung infolge der sonst erwähnten funktionellen und anatomischen Anomalien, vielmehr bildet die Chlorose meiner Ansicht nach ein Glied in der Kette der Neurosen, von welchen das weibliche Geschlecht in so besonders bevorzugtem Maße heimgesucht wird, und stellt eine jugendliche eigenartige Form des allgemeinen hysterischen Symptomenkomplexes dar.

Krankheitsverlauf.

Der Verlauf unserer Erkrankung zeigt in den einzelnen Fällen große Verschiedenheiten, und von jeher hat man Fälle von Bleichsucht beobachtet, welche nach kurzer Zeit prompt zur Heilung kamen, während andere zu Rückfällen neigen und wieder andere so hartnäckig jeder Therapie trotzen, daß sie als unheilbar erscheinen.

Man hat daher verschiedene Formen von Chlorose als „transitorische“, „rezidivierende“ und „habituelle“ unterschieden. Diese verschiedenartigen Formen des Verlaufes lassen sich nur selten von vornherein erkennen. Der Verlauf wird außerdem durch verschiedene

Faktoren bedingt, so daß man diese Formen in der Regel erst nach längerer Beobachtung voneinander unterscheiden kann. Die gewöhnlichste Chlorose ist unzweifelhaft die gutartige transitorische, bei welcher die Beseitigung sämtlicher Beschwerden und die Wiederherstellung des Blutbefundes im Verlauf von einigen Wochen eintritt.

Es sind naturgemäß besonders die von vornherein kräftig konstituierten Mädchen und Frauen, welche das Hauptkontingent dieser Gruppe bilden. Es sind ferner diejenigen Patientinnen, welche bis vor dem Ausbruche der Chlorose verhältnismäßig gesund und leistungsfähig waren, und endlich wird der günstige Verlauf der Krankheit, wie wir bei der Therapie noch näher sehen werden, dadurch bedingt, daß die Kranke aus ihrer alltäglichen Umgebung herausgenommen und unter Bedingungen gebracht wird, welche einen günstigen Einfluß auf den Stoffwechsel im allgemeinen und auf das Nervensystem ausüben.

Die ungünstiger verlaufenden Fälle und besonders die geradezu als habituelle, d. h. nicht völlig schwindende Chlorosen anzusehenden Formen dieser Krankheit sind unzweifelhaft wohl in nicht wenig Fällen durch diejenigen anatomischen Anomalien kompliziert, die wir oben erwähnt haben, nämlich durch die abnorme Kleinheit und Engigkeit des Herzens und Gefäßsystems und wahrscheinlich eine hierdurch bedingte mangelhafte Anlage des blutbildenden Apparates und Verringerung der gesamten Blutmenge. Hier handelt es sich demnach eigentlich überhaupt nicht um reine Chlorose, sondern um Mischzustände anatomisch bedingter Anämie und chlorotischer Veränderungen, und es dürfte für viele dieser Fälle die Ansicht Virchows zutreffen, daß die chlorotischen Symptome durch geeignete Therapie latent werden, aber niemals ganz geheilt werden können.

Von Wichtigkeit ist, daß gerade diese Personen mit dem mangelhaft entwickelten Gefäßsystem eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen krankmachende Schädlichkeiten besitzen, daher meist zu katarrhalischen Erkrankungen verschiedener Organe disponieren, und daß sie andererseits schweren akuten Erkrankungen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Pneumonie usw. leichter erliegen, als Personen mit normal entwickeltem Gefäßsystem, so daß sich hieraus die Tatsache erklärt, daß bei den Sektionen anämischer junger Mädchen besonders häufig die erwähnten anatomischen Anomalien gefunden werden.

Ebenso wie diese durch anatomische Veränderungen begünstigten Mischformen von Oligämie und Chlorose zeigen sich auch jene Formen der Bleichsucht sehr hartnäckig, bei welchen schon von früher Jugend an durch die geschilderten Fehler in der Erziehung eine ungenügende Ernährung, eine mangelhafte Anregung der Zirkulation, eine Überreizung des Nervensystems stattgefunden hat, so daß tatsächlich solche

Kinder von früher Jugend an niemals ein frisches rotwangiges Gesicht gehabt haben und niemals diejenige normale geistige und körperliche Frische und Lebendigkeit gezeigt haben, welche ein normal entwickeltes Kind bei richtiger allgemeiner Erziehung und Behandlung durchschnittlich aufweist.

Solche Mädchen, welche uns gerade in der Hauspraxis der höheren Stände häufig begegnen, zeichnen sich seit früher Jugend durch ein schlaffes Wesen aus, sind in der Schule wenig leistungsfähig und leicht ermüdend, haben dagegen bei weiterem Heranwachsen einen besonderen Hang zur Lektüre schöngeistiger oder die Phantasie anregender Bücher, dagegen wenig Neigung zur Betätigung körperlicher Kräfte, und es mag auch wohl bei diesen Mädchen nicht selten durch mangelhafte Übung und Anregung ein unvollkommener Zustand des Herzens und Gefäßsystems ausgebildet werden, so daß auch von diesen Mädchen manche nicht mehr rein chlorotische Symptome, sondern Mischformen von allgemeiner Anämie (Oligämie) und Chlorose aufweisen.

Interessant ist es, diese Mädchen zu beobachten, wenn sie weiterhin heranwachsen, sich verheiraten und in das reifere Alter gelangen. Man macht hier durchgehends die Beobachtung, daß die eigentlichen chlorotischen Zeichen schwinden, d. h. daß das pastöse Aussehen und die zahlreichen Beschwerden von seiten der verschiedenen Organe, besonders des Gefäßsystems, schwinden. Indessen bleiben diese Frauen auch weiterhin blaß, wenig leistungsfähig, leicht erregbar und stellen ein Hauptkontingent zur großen und weit verbreiteten Gruppe der Hysterischen, so daß man bei genauem Nachforschen der Anamnese von den meisten Hysterischen die Angabe erhält, daß sie in früher Jugend bleichsüchtig gewesen seien.

Auch hieraus geht meines Erachtens die nahe Verwandtschaft dieser beiden Krankheitszustände hervor, wie sich überhaupt auf den verschiedensten Gebieten der Hämatologie die Tatsache nachweisen läßt, daß Erkrankungen des Blutes und Nervensystems viele gemeinsame ätiologische Momente aufweisen und häufig in einem gewissen Parallelismus verlaufen.

Schließlich sei noch die Tatsache erwähnt, daß in vielen Fällen die Chlorose anscheinend erblich auftritt, und man kann hier daran denken, daß einmal die Schwäche des Nervensystems, anderseits die anatomischen Unvollkommenheiten im Bau des Gefäßsystems vererbt werden, aber es läßt sich auch ebensogut die Ansicht vertreten, daß die Fehler in der Erziehung, welche den Ausbruch der Chlorose begünstigen, von der Mutter auf die Tochter, dank der eingewurzelten fehlerhaften Lebensführung in manchen Familien, wie eine Krankheit selbst sich vererbt haben.

Therapie.

Die Therapie der Chlorose hat im allgemeinen eine dankbare Aufgabe, doch muß man sich von vornherein derjenigen Momente bewußt sein, welche die Entstehung der Krankheit begünstigt haben, und da jede rationelle Therapie damit zu beginnen hat, daß sie die Ursachen der Erkrankung oder doch wenigstens die disponierenden Momente zu beseitigen sucht, so muß es auch bei der Chlorose Sache des Arztes sein, in diejenigen Momente einzudringen, welche im einzelnen Falle die Entstehung der Bleichsucht begünstigt haben können, ein Punkt, der besonders in der hausärztlichen Praxis, wo es sich darum handelt, die Fehler in der allgemeinen Lebensführung der Familie und speziell in der Erziehung der jungen Mädchen herauszufinden, manchmal erhebliche Schwierigkeiten bereitet und große Anforderungen an die Erfahrung und den Takt des Arztes stellt.

Gerade aus diesem Grunde, d. h. weil die Entstehung der Krankheit durch so manche Unrichtigkeiten in der täglichen Lebensweise und in den häuslichen Gepflogenheiten der Familie begünstigt wird, ist es in vielen Fällen von großem Vorteil, die Chlorotische aus ihrer gewohnten Umgebung herauszunehmen und in einer geeigneten Heilanstalt, ganz besonders aber auch in einem geeigneten Kurorte der Behandlung zu unterwerfen, und man sieht in vielen Fällen, daß Chlorosen, welche allen therapeutischen Künsten der Hauspraxis hartnäckig getrotzt haben, schnell und leicht zum Schwinden kommen, wenn die jungen Mädchen aus der bisherigen Umgebung entfernt werden.

Die Behandlung der Chlorose beginnt am besten damit, daß man vollständige **Bettruhe** einhalten läßt und zunächst durch Abführmittel die Koprostase beseitigt und anregend auf den Appetit einzuwirken versucht. Sehr zweckmäßig ist es, sich zu Beginn der Behandlung durch Untersuchung des Mageninhaltes über die sekretorische und motorische Funktion desselben zu orientieren, da, wie gesagt, in manchen Fällen überschüssige, in anderen wieder zu geringe Mengen von Salzsäure produziert werden und wieder in anderen Erschlaffungen der Magenwände bestehen, welche die rechtzeitige Fortschaffung der Speisen verhindern.

Alle diese krankhaften Veränderungen des Magens müssen rationellerweise beseitigt werden, bevor man zur speziellen Therapie übergeht, und besonders bei den sekretorischen Anomalien ist es ja in der Regel verhältnismäßig leicht, korrigierend zu wirken.

Die Diät muß nach zwei Gesichtspunkten bestimmt werden, erstens daraufhin, daß in der Nahrung eine genügende Menge von

organischem Eisen vorhanden ist, zweitens ist aber daneben, wie Nothnagel mit Recht betonte, zu berücksichtigen, daß bei den meisten dieser Mädchen die Ernährung längere Zeit gelitten hat, so daß sie neben den chlorotischen Erscheinungen häufig auch eine Einbuße an Körpergewicht erlitten haben.

Die Kost muß daher im Anfang aus möglichst leicht verdaulichen Nahrungsmitteln bestehen, von denen die Milch unzweifelhaft die größte Bedeutung besitzt, und nur bei sehr fettreichen Mädchen wird man von diesem besten Nährmittel ganz oder teilweise Abstand nehmen müssen. Für die Eisenzufuhr dienen leichte Gemüse, besonders die grünen, wie Spinat, grüne Schoten, Bohnen, sowie Karotten, Kartoffelpüree, ferner rohes Rindfleisch, geschabter Schinken usw., während der Genuß von Eiern, wenigstens in größerer Menge, häufig wegen der verhältnismäßig leicht auftretenden Darmfäulnis nicht so sehr empfehlenswert ist.

Die Mahlzeiten sollen in nicht zu langen Zwischenräumen und vor allem regelmäßig genossen werden.

Ein appetitanregendes und dabei nahrhaftes Bier, wie Malzbier, deutsches Porterbier, Mumme usw. sind empfehlenswert.

Sehr häufig handelt es sich bei Beginn der Behandlung darum, die ödematösen Anschwellungen, welche im Gesichte, an den Knöcheln und anderwärts bestehen und den Kranken das eigenartige pastöse Aussehen verleihen, zu beseitigen. Zu diesem Zwecke hat man neuerdings **den Aderlass** wieder hervorgeholt, der schon in früheren Zeiten von vielen Ärzten bei Chlorotischen angewandt wurde, obwohl schon damals, d. h. zu Anfang des vorigen Jahrhunderts, als das Aderlassen in der Therapie viel geübt wurde, erfahrene Ärzte wie Becquerel und Rodier vor der kritiklosen Anwendung des Aderlassens bei der Chlorose auf Grund ihrer exakten Blutuntersuchungen warnten.

Nachdem vor einer Reihe von Jahren der Aderlaß von Dyes auf Grund von ganz konfusen und unrichtigen theoretischen Spekulationen bei Chlorose wieder empfohlen war, haben ihn späterhin besonders Scholz, Wilhelmi und Schubert damit motiviert, daß im Blute eine Anhäufung von Flüssigkeit vorhanden sei und daß der Aderlaß deplethorisch und entlastend für das Herz wirke. Diese Ansicht ist aber unrichtig, denn beim Aderlasse wird die Plethora gerade durch das Ausströmen von Blut und das dadurch bedingte Einströmen von Lymphe in die Zirkulation eher verstärkt, und das einzig Günstige, was meiner Ansicht nach bei dem Aderlaß in Frage kommt, ist der reaktive Schweißausbruch, auf den auch die genannten Ärzte ein großes Gewicht legen.

Diese Wirkung der Schweißeruption auf die im Blute und den Geweben angesammelte Flüssigkeit kann man meiner Ansicht nach aber bei den Chlorotischen viel besser und ungefährlicher dadurch hervorbringen, daß man heiße Bäder mit nachfolgendem Schwitzen

zwei- bis dreimal wöchentlich anwendet, wodurch die subjektiven Beschwerden und ebenso der objektive Befund stets günstig beeinflußt werden, indem besonders die Kopfschmerzen, ferner neuralgische Erscheinungen an den verschiedensten Körperstellen beseitigt werden und die Ödeme schneller zurückgehen.

Auch heiße Luft- und CO_2-Bäder sind für diese Zwecke empfohlen worden.

In bezug auf **die medikamentöse Therapie** kann man heute mit Sicherheit behaupten, daß es ein Spezifikum bei der Behandlung der Bleichsucht nicht gibt und daß auch das Eisen, welches noch Felix Niemeyer seinerzeit für ein Spezifikum hierbei erklärte, sicher nicht als solches anzusehen ist.

Die Erfahrung lehrt vielmehr, daß manche Chlorotische, welche auch bei reichlicher Eisenbehandlung keine erhebliche Besserung erfahren haben, weil die allgemeinen hygienischen Verhältnisse ihrer Umgebung unverändert dieselben blieben, nach kurzer Frist vollständig zur Heilung kommen, wenn sie, wie dies z. B. bei den erwähnten Dienstmädchen häufig der Fall ist, aus dem Orte ihrer Tätigkeit nach der Heimat gesandt werden, wo frische Luft und allgemeine günstigere hygienische Bedingungen ohne irgend welche medikamentöse Therapie auf sie einwirken.

Entsprechend meiner oben geäußerten Ansicht, daß die Chlorose eine Neurose sei, bei welcher die Blutveränderung nicht das Essentielle der Krankheit, sondern lediglich das konstanteste Symptom bildet, habe ich schon seit längerer Zeit Versuche angestellt, diese Krankheit ohne speziell auf die Blutbeschaffenheit gerichtete Medikamente, besonders ohne Anwendung von Eisenpräparaten, lediglich durch dieselben diätetischen und besonders hydrotherapeutischen Maßnahmen zu heilen, welche wir bei anderen Neurosen, besonders bei der Hysterie, anzuwenden pflegen. Ich habe bei einer Reihe von Chlorosen mit diesem antinervösen Regime volle Heilerfolge in ungefähr derselben Zeit erzielt wie mit der gewöhnlichen Eisentherapie, während allerdings einzelne Chlorotische sich günstiger besserten, nachdem zur Eisentherapie übergegangen wurde.

Immerhin zeigte sich hierbei, daß durch die Krankenhausbehandlung, bei guter Pflege und Ernährung, bei Anwendung anfänglich von Schwitzbädern, später von Abreibungen, bei leichter Massage und innerlicher Verabfolgung von Nervinis, wie Brom oder Valeriana, ohne jede Eisenmedikation, sich ein ebenso guter Erfolg erzielen läßt, wie dies bei den Mädchen beobachtet wird, die lediglich durch die Zurückversetzung in ihre gesunden heimatlichen Verhältnisse ihre Bleichsucht ausheilen.

Diese meine Beobachtungen sind neuerdings von Raebiger bestätigt worden, welcher bei lediglich hydriatrisch behandelten Chlorotischen sogar eine schnellere Zunahme des Fe im Blute konstatierte, als bei reiner Fe-Medikation.

Auch diese therapeutischen Erfahrungen bestärken mich in der Ansicht, daß die Chlorose eine eigenartige, mit Schädigung der Hämoglobinbildung einhergehende Neurose sei, und zu meiner Überraschung fand ich vor kurzem, daß schon Sydenham in seinen vortrefflichen Vorträgen über Hysterie, die auch heutzutage noch außerordentlich lesenswert sind, ausdrücklich darauf hinweist, daß die Chlorose durch dieselben Mittel heilbar sei, wie die Hysterie.

Trotz dieser Erfahrung liegt es mir durchaus fern, den Wert der Eisenbehandlung bei der Chlorose, der sich durch außerordentlich zahlreiche Erfahrungen in der Praxis immer wieder und wieder bestätigt, zu leugnen, vielmehr empfehle ich ebenfalls, die Eisentherapie im allgemeinen bei der Chlorose beizubehalten; nur wollte ich darauf hinweisen, daß man das Eisen hierbei nicht als ein Spezifikum ansehen soll und besonders nicht in den Fehler verfallen soll, zu glauben, daß genug geschehen sei, wenn man einem chlorotischen Mädchen irgend ein gutes Eisenpräparat verordnet, sondern daß der Schwerpunkt der Behandlung unbedingt mehr auf dem Gebiet der allgemeinen Pflege und Diätetik gesucht werden muß.

Die Eisentherapie bildet nach wie vor ein wesentliches Unterstützungsmittel bei der Behandlung der Chlorose, obwohl man heutzutage nicht mehr der älteren Anschauung huldigt, daß das medikamentöse Eisen direkt zum Aufbau des Hämoglobins im Körper verwandt wird, sondern daß es wesentlich als ein Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Es muß daher nach den neuesten Untersuchungen das Bestreben sein, bei gleichzeitiger Zufuhr einer genügenden Menge von organischem Eisen mit der Nahrung, das zum Aufbau des Hämoglobins dient, möglichst große Mengen von anorganischen Fe-Präparaten einzuverleiben, die den kräftigsten Reiz auf die Blutbildung in diesem jugendlichen Alter ausüben.

Die Eisenpräparate selbst und auch die Eisenquellen sind bereits an früherer Stelle ausführlich besprochen worden.

Das Arsen wird ebenfalls bei manchen Chlorosen mit gutem Erfolge angewendet, entweder für sich allein, oder in Verbindung mit Eisen, z. B. als Levico- oder Roncegnowasser.

Auch Jod erweist sich in vielen Fällen in Verbindung mit Eisen, z. B. als Syrupus ferri jodati, nützlich, wenn skrofulöse Erscheinungen, besonders Drüsenanschwellungen vorhanden sind.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus usw., keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Um bei fortschreitender Rekonvaleszenz die Blutzirkulation und den ganzen Stoffwechsel anzuregen, empfiehlt sich der Aufenthalt in frischer Luft, ferner Massage, Gymnastik, Sport und Spiele allerart. Ein Klimawechsel ist dabei häufig von großem Vorteile, und es ist hier bei der Chlorose dasselbe zu sagen, wie bei den symptomatischen Anämien, daß schon ein einfacher Aufenthalt auf dem Lande, oder im Mittelgebirge, oder im milden Seeklima die besten Erfolge bringt.

Rauhere Seeluft, z. B. an der Nordsee, wird von Chlorotischen meist schlecht ertragen, ebenso das eigentliche Höhenklima, wo sich leicht Herzklopfen, Schwindel und andere nervöse Erscheinungen einstellen. Ausnahmen kommen natürlich öfters zur Beobachtung.

Hydropathische Prozeduren, abgesehen von den erwähnten heißen Bädern, dürfen nur mit Vorsicht angewandt werden, da die Applikation von Kälte den Chlorotischen häufig schlecht bekommt. Laue und spirituöse Abwaschungen der Haut des Rumpfes sind im Beginne der Behandlung ganz nützlich.

Prophylaxe.

Steht uns somit für die direkte Behandlung des chlorotischen Symptomenkomplexes eine große Zahl diätetischer, physikalischer und medikamentöser Hilfsmittel zu Gebote, so muß doch auf der anderen Seite mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die Chlorose in vielen Fällen zu den wohl zu vermeidenden Krankheiten gehört, und zwar besonders da, wo nicht die soziale Lage die jungen Mädchen zwingt, ihren Unterhalt selbständig zu verdienen, sondern alle äußeren Bedingungen für eine gesunde Entwicklung der Mädchen gegeben sind.

Wenn trotzdem in diesen günstig situierten Familien die Krankheit so häufig anzutreffen ist, so liegt dies lediglich an der großen Unwissenheit, welche heute selbst in den gebildeten Familien über die Grundprinzipien einer gesundheitsmäßigen Erziehung herrscht, ein Übelstand, der einerseits durch größere Verbreitung der hygienischen Lehren im ganzen Volke, anderseits aber durch die hausärztliche Wirksamkeit jedes einzelnen Arztes bekämpft werden muß.

Es genügt hier, um Wiederholungen zu vermeiden, auf all die Schädlichkeiten hinzuweisen, welche oben als disponierende Momente erwähnt wurden, die sich großenteils durch gesundheitsmäßige Regelung der Lebensweise, durch körperliche Übungen, Bewegung im Freien usw. beheben lassen.

VII. Kapitel.

Die Leukämie.

Die Leukämie ist eine mit schwerer Kachexie verlaufende Krankheit des Blutes, bei welcher nicht, wie bei den bisher besprochenen Formen der Anämie in erster Linie die roten Blutzellen betroffen sind, sondern vielmehr die farblosen Zellen, welche in exzessiver Weise vermehrt erscheinen und auf der Höhe der Erkrankung die roten Blutzellen gleichsam überwuchern.

Diese, unter starker Leukocytenvermehrung progressiv verlaufende Kachexie bildet ein scharf abgegrenztes selbständiges Krankheitsbild gegenüber dem vorübergehenden Symptom der Leukocytose, und zwar ist die Leukocytenvermehrung bei der Leukämie, wie gleich vorweg bemerkt sei, gegenüber der Leukocytose weniger durch die große Zahl als durch die Morphologie der Leukocyten charakterisiert, insofern sich bei der Leukämie in dem Auftreten krankhafter, d. h. dem normalen Blute fremder Zellen der pathologische Prozeß in der Blutbildung dokumentiert, während bei der Leukocytose die normalen Typen der Leukocyten stets bei weitem prävalieren und höchstens vereinzelte, dem gesunden Blute fremde Leukocytenformen auftreten.

Statistisches.

Die Leukämie ist eine zumeist chronische, seltener akut verlaufende Erkrankung und tritt vorwiegend im erwachsenen Alter, zwischen 25 und 45 Jahren auf; indes sind auch im Kindesalter zahlreiche Fälle von Leukämie beobachtet worden, und selbst im Greisenalter kann die Entwicklung der Krankheit einsetzen.

Das früheste Auftreten dieser Krankheit beobachtete Pollmann, welcher bei einem Neugeborenen eine mit starker Schwellung der Leber und Milz einhergehende Leukämie beobachtete, die aller Wahrscheinlichkeit nach im fötalen Leben entstanden war. Beide Eltern waren gesund. Bei der Obduktion fanden sich außer den leukämischen Veränderungen frische verruköse endokarditische

Effloreszenzen an der Tricuspidalis, welche auf eine Infektion während des Fötallebens hindeuteten.

Siefart berichtet, daß bei einer sonst gesunden Mutter eine Nephritis gravíditatis auftrat, wobei sich im Blute nur eine leichte Abblassung der Erythrocyten, aber keine Leukocytose fand. Bei der Entbindung zeigte sich die Placenta stark ödematös, ebenso das Neugeborene und außerdem wies das letztere eine leukämische Blutbeschaffenheit auf.

Mc Crae beobachtete akute Leukämie bei einem dreijährigen Knaben und stellte 13 Fälle in dem gleichen Kindesalter aus der Literatur zusammen. Einzelne Fälle von echter Leukämie im Kindesalter sind von Monti und Berggrün, Stilling, Hochsinger und Schiff, von Morse, Theodor und Cassel mitgeteilt worden. Aus der älteren Literatur sind noch manche Angaben über leukämische Erkrankungen bei Kindern nicht einwandfrei.

Eine Leukämie mit akutem Verlaufe im Greisenalter von 73 Jahren beobachtete Pineles.

Nach den Angaben der meisten Autoren werden Männer häufiger befallen als Frauen; doch berichtet z. B. V. Mayer aus der Tübinger Klinik über 11 Fälle bei Männern und 10 bei Frauen; und von 7 auf der Gerhardtschen Klinik beobachteten Kranken waren 4 Männer und 3 Frauen.

Die Leukämie ist keineswegs eine so besondere Rarität, wie man nach den früheren Publikationen, die meist nur Einzelfälle betrafen, annehmen konnte, dagegen teilt die Leukämie mit manchen anderen Krankheiten das Schicksal, häufig verkannt zu werden: denn es ist kein seltenes Ereignis, daß derartige Kranke jahrelang unter verschiedenen Diagnosen und zwar meist als chronische Malariakranke behandelt werden, bis eine sachgemäße Blutuntersuchung die Diagnose richtig stellt.

G. Dock hat berechnet, daß in einem achtjährigen Zeitraum in der Universitätsklinik von Michigan 15 Leukämische, das sind 11,3 auf 10000 Kranke behandelt wurden, und stellt demgegenüber die Statistik v. Limbeck aus drei Wiener Hospitälern, wo nur 3,46, ferner an der Charité in Berlin, wo 2,24 und von Prag mit 4,3, Rostock mit 9,89 und Stockholm mit 9,18 Leukämischen unter 10000 Kranken. Nach A. Fränkel kommen im Berliner Krankenhause am Urban etwa 4 Leukämische auf 10000 Kranke.

Eichhorst sah in Zürich unter 20000 Kranken 21 Leukämiefälle, darunter 12 Männer und 9 Frauen.

Das Vorkommen von Leukämie bei Tieren ist besonders für die Frage der experimentellen Übertragung von Wichtigkeit. Nach Weil und Clerc kommt sie bei der Mehrzahl der Haustiere zur Beobachtung, besonders beim Rindvieh, dem Pferde, Hunde und Schwein. Nocard berichtet von 9 Fällen bei Pferden, 5 bei Kühen, 22 bei Hunden und einem bei einer Katze. Die Laboratoriumstiere sind größtenteils immun, die Maus soll ausnahmsweise, dagegen Kaninchen und Meerschweinchen nie daran erkranken. Unter 70000 der Berliner tierärztlichen Klinik in den Jahren 1886—1894 zugeführten Hunden befanden sich 21 Fälle von Leukämie. In der preußischen Armee erkrankten in den Jahren 1890—1895 26 Pferde an Leukämie.

Ätiologie.

Über Heredität ist bei dieser Krankheit wenig bekannt. Zu erwähnen ist hier eine Beobachtung von Greene bei drei Schwestern, von welchen zwei während der Gravidität an akuter lienaler Leukämie

erkrankten, von denen die eine starb, während die andere nach Einleitung des Abortes genas. Die dritte Schwester erkrankte nach Eintritt der Periode im dreizehnten Jahre an Leukämie und starb.

Als disponierende Momente sind bekannt: ärmliche Verhältnisse, schlechte Nahrung, übermäßige geistige und körperliche Anstrengung, Kummer und Sorge. Ferner spielen konstitutionelle Lues, Intermittens, bei Frauen gewisse sexuelle Vorgänge, chronischer Darmkatarrh eine Rolle, während in vielen Fällen keine Ursache nachzuweisen ist. Ferner hat man im Anschluß an Rachendiphtherie, an Influnza, nach Blutungen Leukämie auftreten sehen. Lues und Malariaerkrankungen gelten allgemein für ätiologisch wichtig.

Eine kleine Endemie von 6 Leukämiefällen ist neuerdings von Arnsperger (Heidelberg) im Enztal bei Pforzheim beobachtet worden, doch haben sich aus diesem lokalen gehäuften Auftreten keinerlei bestimmte Anhaltepunkte für eine gemeinsame Entstehungsursache ergeben.

Als unmittelbar veranlassende Momente für das Auftreten der Krankheit sind von verschiedenen Autoren Traumen angeführt worden, welche teils auf die Milzgegend wirkten, teils Erschütterungen des ganzen Körpers, in manchen Fällen auch der Knochen betrafen. Mit Recht weist Ebstein auf die große Bedeutung hin, welche der Zusammenhang zwischen Trauma und Entstehung der Leukämie in Rücksicht auf die modernen Unfallversicherungsgesetze besitzt. Über das „Wie" dieses Zusammenhanges fehlt uns freilich noch jede Kenntnis. Bei der Wichtigkeit dieser Frage seien zwei Beobachtungen unter den sieben erwähnten Patienten der Gerhardtschen Klinik angeführt, bei welchen Verletzungen in unmittelbarem Zusammenhange mit der Entstehung der Leukämie standen.

Ein 35jähriger Arbeiter von großer, kräftiger Statur, war bis vor einem Jahre stets gesund gewesen; zu dieser Zeit fiel er von einer Leiter mit der linken Seite auf einen spitzen Ast. Es entstand nach einigen Tagen an dieser Stelle ein walnußgroßer, harter Knoten, über welchem die Haut blau gefärbt war. Der Knoten schwand allmählich, und es entwickelte sich nach und nach eine beträchtliche Anschwellung des Leibes. Auch die Beine schwollen an. Der Patient magerte seitdem stark ab, litt an Atemnot und Herzklopfen. Bei seiner Aufnahme in die Klinik wies er einen enormen Milztumor auf und eine Leukämie mit starker Milzschwellung.

Eine 57jährige Witwe stieß, in vollem Wohlsein befindlich, im finsteren Keller mit dem Kopfe gegen eine Eisenstange, wobei sie heftig erschrak. Von dieser Zeit an fühlte sie sich matt, konnte zunächst noch ihrer Beschäftigung nachgehen. Später merkte sie, daß sich in ihrer linken Seite eine Anschwellung vorfand. Auch bei dieser Patientin bestand eine vorwiegend lienale Leukämie.

Die Verschlimmerung einer schon bestehenden Leukämie durch ein Trauma mit rasch zum Tode führenden Verlaufe beschreibt Greiwe.

Das eigentliche Agens der Krankheit ist noch völlig unbekannt, und in Anbetracht der verschiedenartigen ätiologischen Verhältnisse ist es wohl möglich, daß verschiedenartige Noxen die Krankheit bedingen können. Besonders die in letzter Zeit sich mehrenden Berichte über akutes Auftreten und schnellen Verlauf der Leukämie haben an eine infektiöse Ursache dieser Krankheit denken lassen.

Irgend welche Krankheitskeime, Bakterien, Protozoen usw. haben sich bisher trotz zahlreicher Untersuchungen nicht als direkte Erreger der Leukämie nachweisen lassen, anderseits ist es aber durchaus möglich, daß mit dem Fortschreiten der chemischen Forschungen über die Toxine der Bakterien auch die Entstehung der leukämischen Zellwucherung auf Reizwirkung solcher Gifte zurückgeführt werden wird, welche von Bakterien produziert werden, denn wie schon bemerkt wurde, machen besonders die akuten Leukämien oft einen durchaus ähnlichen Eindruck, wie schwere septisch-pyämische Infektionen.

Auch Versuche, die Leukämie durch Überimpfung von Blut und Organteilen auf Tiere zu übertragen, sind bisher völlig negativ ausgefallen, wie zuerst von Mosler mitgeteilt wurde, welcher Hunden leukämisches Blut injizierte, während Bollinger Hunden Saft von frischen leukämischen Milzknoten einspritzte, ohne Leukämie hervorzurufen. Ähnliche negative Resultate hatten Eikenbusch und Nette, welch letzterer neuerdings leukämisches Blut subkutan, intraperitoneal, in die Ohrvenen und Blutbahn von Tieren einführte, ferner Stückchen von leukämischer Milz bei einem Affen und zwei Schweinen intraperitoneal einnähte, ohne jedoch irgend welche positiven Erfolge zu erzielen.

Symptome.

Die Leukämie ist in ihren Krankheitserscheinungen, die überaus vielseitig sind, ebenso wie ihrem ganzen Wesen nach eine einheitliche Krankheit, wie auch weiterhin bei Darlegung des Blutbefundes ausgeführt werden wird. Nach der Art ihres Verlaufes lassen sich zwei Formen unterscheiden, eine akute und eine chronische Leukämie, von denen die akute Form die bösartige, in wenig Tagen bis zu einigen Wochen zum Tode führende Form darstellt, während die chronische Leukämie häufig jahrelang bestehen kann und mit wechselndem Verlaufe allmählich zum Tode führt. Ganz streng lassen sich diese Formen indes nicht immer scheiden, da z. B. eine akut einsetzende Form sich schließlich doch über einige Monate erstrecken kann, und da anderseits im Verlaufe einer chronischen Leukämie akute Verschlimmerungen des Allgemeinbefindens und des Blutbefundes auftreten können.

a) Akute Leukämie. Allem Anscheine nach ist die akute Form die seltenere, indes muß hier ganz besonders das berücksichtigt werden, was oben über die Schwierigkeiten der Erkennung des Leidens gesagt

wurde, denn ganz unzweifelhaft werden derartige Krankheitsfälle häufig nicht in ihrem eigentlichen Wesen erkannt.

Zuerst wurde von Friedreich im Jahre 1857 auf das Vorkommen akut verlaufender Leukämie hingewiesen. Später wurden von Ebstein derartige Beobachtungen publiziert, und bald darauf konnte A. Fränkel über ein verhältnismäßig großes Krankenmaterial von derartigen Fällen aus dem Berliner Krankenhause am Urban berichten. Durch diese Arbeiten wurde die Aufmerksamkeit auf die akuten Formen von Leukämie in höherem Maße gelenkt, und es sind in den letzten Jahren so zahlreiche einzelne kasuistische Mitteilungen erschienen, daß es keinem Zweifel unterliegen kann, daß diese Fälle in früherer Zeit wohl sehr häufig der Diagnose entgangen sind.

Man bezeichnet als „akute" Leukämien, wie A. Fränkel vorschlägt, die Fälle weniger nach der Zeit ihres Verlaufes, sondern nach dem plötzlichen Einsetzen der Symptome, nach den Eigentümlichkeiten des Verlaufes und der Schwere der Symptome, und man rechnet daher auch solche Fälle in diese Kategorie, die eine Dauer von 3 bis 4 Monaten haben.

Die akute Leukämie befällt nicht selten ohne irgend eine nachweisbare vorangegangene Schädigung Individuen in voller Gesundheit, manchmal mit schleichenden Krankheitserscheinungen, wie allgemeiner Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Gliederschmerzen usw., öfter aber mit stürmischen Symptomen, die sich von Anfang an in einer schweren Prostration, verbunden mit Frösten und Fieber äußern. Diese akuten Leukämien zeichnen sich namentlich durch **hämorrhagische Diathesen** aus, die an den verschiedensten Stellen, besonders häufig aber an der Schleimhaut des Zahnfleisches auftreten und hier meist zu nekrotischem Zerfall des Gewebes mit Lockerwerden und Ausfall der Zähne führen, so daß das Bild der skorbutischen Mundfäule entsteht, und dieses Symptom scheint nach allen Beobachtungen eines der frühesten und daher wichtigsten zu sein.

Vor einigen Jahren waren auf meiner Krankenabteilung gleichzeitig zwei derartige Patientinnen anwesend, von denen die eine ein 24jähriges, vorher blühend gesundes Dienstmädchen war, die mit skorbutischen Erscheinungen erkrankte und in Frist von 13 Tagen unter dem Bilde schwerster, von Tag zu Tag sich verschlimmernder Kachexie mit leukämischem Blutbefunde zugrunde ging.

Die zweite Patientin war ein 42jähriges Fräulein, in guten Verhältnissen lebend, sonst stets gesund. Sie bemerkte im Juli 1900 Blutungen am Zahnfleisch und Lockerwerden der Zähne, so daß sie zum Zahnarzt ging, der ihr in einer Sitzung 14 Zähne zog. Die Blutungen und Mundfäule nahmen nun erst recht zu, und die Kranke kam kurze Zeit darauf mit schwerer Stomatitis und Kiefernekrose ins Krankenhaus, wo ich aus der schweren Prostration, Blutungen im Augenhintergrunde und Milzvergrößerung die Diagnose auf akute Leukämie stellte, die durch den Blutbefund bestätigt wurde. Die Kranke starb nach 14 Tagen.

Auf das Verhalten des Blutes in diesen Fällen werden wir weiterhin zurückkommen.

Kübler beobachtete bei einem vorher gesunden Soldaten das Einsetzen der Erkrankung mit schmierig gelben Belägen am Gaumen und Tonsillen, die zu übelriechenden Massen zerfielen, während gleichzeitig Hämorrhagien an verschiedenen Stellen und multiple Drüsenschwellungen auftraten. Dieser Fall, dessen Blut ich selbst mit beobachtet habe, endete in 10 Tagen tödlich.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß das Auftreten hämorrhagischer Diathesen, das wir im Verlaufe von chronischen Krankheiten, zumal bei älteren Personen, oft beobachten, stets den Verdacht auf eine derartige schwere Bluterkrankung lenken muß, wenn es bei Individuen beobachtet wird, bei denen keine offensichtlichen sonstigen Erkrankungen die Hämorrhagien veranlaßt haben können, und besonders dürfen hiernach skorbutische Erscheinungen in unseren Gegenden nur mit sorgfältiger Berücksichtigung des Blutbefundes gedeutet werden.

Die hämorrhagische Diathese äußert sich ferner schon frühzeitig in Augenhintergrundsblutungen, ferner in Blutungen der äußeren Haut, sowie der Schleimhäute des Magens, Darmes, der Blase und äußeren Geschlechtsteile. Vielfach sind diese Blutungen von nekrotischem Gewebszerfall mit Ulzerationen gefolgt, welche sich außer den erwähnten Ulzerationen der Mundschleimhaut besonders in der Darmschleimhaut finden, wo z. B. in Fall II unserer Beobachtung neben follikulären Schwellungen und Blutungen runde, mit einem Schorf bedeckte und mit hämorrhagischem Wall umgebene Ulzera vorhanden waren.

Die schnell fortschreitende Kachexie bildet ein weiteres Merkmal der akuten Leukämie. Meist besteht dabei Fieber, das einen intermittierenden Charakter zeigen kann, wie das Eiterfieber, und es ist bei dem Bestehen starker ulzeröser Stomatitis nicht sicher zu sagen, ob das Fieber nicht unabhängig von der Grundkrankheit, wesentlich durch die schweren nekrotisierenden und ulzerierenden Prozesse bedingt ist.

Drüsenschwellungen und Milzvergrößerung verhalten sich bei der akuten Form ähnlich wie bei der chronischen, d. h. sie sind in sehr verschiedenem Maße ausgesprochen vorhanden. Die äußeren fühlbaren Drüsen sind meist regionär, besonders am Halse weich geschwollen palpabel, manchmal können diese Schwellungen so gut wie ganz fehlen, doch trifft man bei der Sektion wohl stets diese oder jene Drüsengruppen geschwollen. Die Milz ist stets vergrößert, jedoch selten in so hohem Grade, wie bei der chronischen Leukämie.

Auf den Blutbefund kommen wir weiterhin zurück.

Die übrigen Symptome sind ungefähr dieselben wie bei der chronischen Form.

b) Die chronische Leukämie. Diese in früheren Jahren fast ausschließlich beschriebene Form wurde nach den augenfälligsten ana-

tomischen Veränderungen in drei resp. vier Gruppen eingeteilt und zwar 1. als lienale, 2. als lymphatische, 3. als medulläre und 4. als gemischte Form unterschieden, je nachdem Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark oder alle drei Systeme gemeinsam erkrankt erschienen.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von den Veränderungen der blutbildenden Organe bei der Leukämie sind diese Unterscheidungen in besondere Formen hinfällig geworden, wir können heute die Leukämie einheitlicher und damit um vieles einfacher auffassen, denn wie wir sehen werden, steht die Erkrankung des Knochenmarkes im Mittelpunkte aller dieser Formen, die jeweilige Zellproliferation des Markes ist das Ausschlaggebende in den morphologischen Erscheinungen der vermehrten Leukocyten des Blutes, und es ist nicht angängig, aus der stärkeren Beteiligung der Milz oder des lymphatischen Apparates eine besondere Form der Leukämie zu konstruieren.

Man wird daher für klinische Zwecke zur kurzen Charakterisierung einer solchen Krankheit zweckmäßig von „Leukämie mit starker Beteiligung der Milz“ oder „der Lymphdrüsen“ sprechen, je nachdem diese Organe besonders vergrößert erscheinen, im übrigen aber sind Milzschwellungen die konstantesten Symptome jeder Leukämie, und auch Drüsen- resp. Follikelschwellungen dürften ebenfalls wohl selten gänzlich vermißt werden.

Die chronische Leukämie entwickelt sich meist schleichend und äußert sich in zunehmender Abmagerung des Fettpolsters und weiterhin der Muskulatur, verbunden mit zunehmender geistiger und körperlicher Schlaffheit, leichter Ermüdung und Kraftlosigkeit. Eine besondere Blässe der Haut ist dabei in vielen, selbst vorgeschrittenen Fällen nicht vorhanden, weil der einzelne Blutstropfen trotz der Vermehrung der farblosen Zellen sehr lange eine gute Rotfärbung behalten kann.

In anderen Fällen dagegen, wie z. B. nach den erwähnten Verletzungen, können die Krankheitserscheinungen sich ziemlich schnell ausbilden, ohne daß damit der rapide Verlauf der akuten Formen eingeleitet würde, vielmehr kann trotz dieser schnellen Entwicklung die Krankheit sich über Jahre ausdehnen.

Von den Allgemeinerscheinungen ist auch bei der chronischen Leukämie **die Neigung zu Blutungen** besonders auffällig, und es zeigt sich also hier, wie bei den akuten Leukämien, daß das Auftreten hämorrhagischer Diathesen unter allen Umständen eine Untersuchung des Blutes selbst erforderlich macht; denn es braucht nicht näher erörtert zu werden, wie folgenschwer es ist, wenn als Grund für das Auftreten von solchen Blutungen eine Leukämie nachgewiesen wird, und es ist auf der andern Seite die Blutuntersuchung gerade für

diese Zwecke so ungemein einfach, daß man in derartigen Fällen niemals darauf verzichten sollte.

Von sonstigen Allgemeinerscheinungen ist das Fieber zu erwähnen, welches auch bei chronischen Leukämien häufig periodenweise auftritt und zum Teil auf komplizierende Erkrankungen verschiedener Organe zurückgeführt werden kann, zum Teil aber in seiner Entstehung dunkel ist.

Das Auftreten von Albuminurie gehört ebenfalls hierher. Nicht selten treten Eiweißausscheidungen im Urin auf, ohne daß sonstige Erscheinungen einer Nephritis vorhanden wären, und zwar treten diese Albuminurien besonders zu Zeiten fieberhafter Temperatursteigerungen auf, sie können aber auch bei ganz fieberlosem Verlaufe dauernd vorhanden sein.

Ebenso verhält es sich mit den Ödemen, die hier wie bei anderen Krankheiten als Zeichen progredienter Kachexie aufzufassen sind.

Von lokalen Symptomen pflegt die Milzschwellung sich zuerst durch Druck auf den Magen und die Gedärme bemerkbar zu machen; die Kranken fühlen selbst den derben Tumor in ihrem Abdomen und machen häufig selbst den Arzt darauf aufmerksam.

Die Milztumoren können kolossale Dimensionen annehmen und sich über die ganzen Därme bis zur Spina ilei dextra hinüberlagern und können dann manchmal ovariale und sonstige Tumoren vortäuschen.

Außer dem Drucke auf die Unterleibsorgane werden auch schmerzhafte Erektionen des Penis auf venöse Stauungen in den Corporis cavernosis durch Druck auf die Vena cava inferior zurückgeführt. In vielen Fällen entstehen durch perisplenitische Verwachsungen der peritonealen Blätter sehr belästigende Schmerzen.

Die Milz fühlt sich meist auffällig derb an.

Lymphdrüsenschwellungen sind in den meisten Fällen in verschiedenen Regionen nachweisbar, ebenso Schwellungen der verschiedenen follikulären Apparate. In manchen Fällen stehen diese Schwellungen durch ihren Umfang und Verbreitung im Vordergrunde des klinischen Bildes. Die Konsistenz der Drüsen ist verschieden, sie bleiben stets intrakapsulär und bilden wohl manchmal große Konglomerate verschieden großer Knoten, greifen jedoch nie auf das umgebende Gewebe über. Sie haben weder eine Tendenz zur Vereiterung noch zur Verkäsung.

Metastatische leukämische Knoten und Infiltrationen können in den verschiedensten Organen auftreten und zu so mannigfachen Störungen in der Funktion der Organe führen, daß hier nicht auf die Einzelheiten aller dieser klinischen Erscheinungen eingegangen werden kann, zumal sich dieselben meist unschwer von Druck- und Reizwirkungen der leukämischen Neubildungen ableiten lassen.

Am Nervensystem sind bei Leukämischen seit lange Blutungen in die Substanz des Gehirns als nicht seltene Erscheinungen beobachtet worden, die in verschiedenen Provinzen entstehen und die gewöhnlichen Symptome der Hirnblutungen, Hemiplegie, Sprachstörungen usw. hervorrufen können.

Im Auge finden sich häufig schon frühzeitig Veränderungen an der Retina, bestehend in Blutungen, ferner in gelbweißen Flecken, die teils flächenhaft, teils längs der Gefäße in streifiger Form auftreten.

Von seiten des Gehörorgans tritt in manchen Fällen eine rasch zunehmende Schwerhörigkeit auf, zu der sich weiterhin Schwindelanfälle gesellen, worauf sich schließlich das volle Bild des Menièreschen Symptomenkomplexes entwickeln kann. Diese Erscheinungen beruhen auf Blutungen und Leukocytenanhäufungen in den Markräumen des Felsenbeins und in anderen Teilen des Gehörorgans.

Am Respirationsapparate fällt bei vielen Leukämischen eine Kurzatmigkeit auf, die besonders bei allen körperlichen Anstrengungen auftritt. Außer den erwähnten Blutungen aus der Schleimhaut der Respirationswege sind katarrhalische Erscheinungen als häufige Symptome zu erwähnen.

Drüsentumoren können die großen Luftwege komprimieren, leukämische Metastasen können ebenfalls vom Nasenrachenraum und dem Kehlkopfe aus durch ihre Ausbreitung Nervenlähmungen und Dyspnoë hervorrufen.

Leukämische Pleuritiden sind relativ häufig und zeichnen sich durch den Blutgehalt der Exsudate aus. Eine gute, alte Regel besagt, daß hämorrhagische Pleuraexsudate, wenn sie geringen Blutgehalt zeigen, auf Tuberkulose hindeuten, und wenn sie stärker bluthaltig sind, entweder durch eine Geschwulstwucherung der Pleura oder durch allgemeine hämorrhagische Diathese hervorgerufen werden, wobei die Leukämie in erster Linie in Betracht kommt. Es ergibt sich daher die Notwendigkeit, bei Befunden stärkerer hämorrhagischer Pleuraergüsse stets eine Untersuchung des Blutes vorzunehmen.

Am Digestionsapparate sind außer den Stomatitiden und Blutungen Appetitlosigkeit und dyspeptische Beschwerden gewöhnliche Erscheinungen bei Leukämie, doch habe ich anderseits verschiedene chronische Fälle gesehen, deren Nahrungsaufnahme und Verdauung eine durchaus normale war, und auch die gleich zu erwähnenden Beobachtungen über den Stoffwechsel dieser Kranken stimmen hiermit überein.

Die Leber ist häufig Sitz leukämischer Metastasen, die zu Vergrößerungen des Organs und Stauungen im Gebiete des Pfortader-, wie auch des Gallengangssystems führen können, so daß unter Umständen Ascites und Icterus auftreten.

Am Herzen und zwar sowohl am Myokard, wie Endo- und Perikard können leukämische Metastasen vorkommen, wie z. B. die sehr schöne Abbildung von Seelig zeigt, ebenso treten hier Blutungen auf, doch sind naturgemäß die klinischen Erscheinungen dieser anatomischen Veränderungen sehr unsicher.

An der äußeren Haut kommen außer Blutungen im Verlaufe der chronischen Leukämie nicht selten Veränderungen vor, welche sich in manchen Fällen lediglich in einem heftigen Juckreiz der auffällig trockenen Haut äußern, wozu sich eine Urticaria papulosa und vesiculosa gesellen kann. Hartnäckige und weitverbreitete Akne habe ich in einem Falle beobachtet. Lymphombildungen der Haut kommen als kleinere und größere Knoten an allen möglichen Stellen z. B. auch im Gesichte vor und können zu einer hochgradigen Entstellung des Äußeren dieser Kranken führen. Diese Hauttumoren wachsen langsam und zeigen wenig Neigung zum Zerfall.

Über den Stoffwechsel bei Leukämie liegen ältere Untersuchungen von Pettenkofer und Voit vor, welche bei Bestimmung der O-Aufnahme und CO_2-Abgabe keine nennenswerte Veränderung gegenüber dem Verhalten gesunder Menschen fanden, so daß sich hieraus ergab, daß trotz enormer Zunahme der Leukocyten im Blute die Leukämischen ebensoviel Sauerstoff zu binden vermochten wie Gesunde.

Der Stickstoffumsatz der Leukämischen zeigt ein wechselndes Verhalten, je nachdem die Krankheit z. B. in den akuten Fällen und auch periodenweise während des chronischen Verlaufes mit starker allgemeiner Konsumption einhergeht, oder Zeiten des Stillstandes und der Besserung eintreten.

Nach Magnus-Levy treten bei den akuten Formen zum Teil hohe Urinmengen mit starker N-Ausscheidung auf, so daß N-Verluste bis zu 21 g pro die beobachtet wurden. Bei chronischer Leukämie kann die N-Einfuhr und -Ausfuhr zeitweise gleich sein, dagen treten manchmal gegen Ende des Lebens starke N-Verluste auf.

v. Stejskal und Erben fanden, daß bei lymphatischer Leukämie ein bedeutender Eiweißansatz zu erzielen ist, daß dagegen bei lienalen Formen eher eine Abschmelzung eintritt, indes können diese Angaben keineswegs Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben, da gerude die mit rapidem N-Verluste einhergehenden akuten Leukämien zumeist den „lymphatischen" oder richtiger „lymphoiden" Typus zeigen.

Man wird deshalb schließen dürfen, daß bei allen Formen von Leukämie protoplasmazerstörende Stoffe vorhanden sind, welche bei chronischen Leukämien häufig durch längere Perioden nicht in Wirksamkeit treten, zu anderen Zeiten jedoch sich in gesteigertem Stoffzerfall dokumentieren und bei den akuten Formen die intensivste, oft durch kleine Remission unterbrochene Wirksamkeit entfalten.

Befunde von Xanthin und Hypoxanthin im Urin Leukämischer, welche in demselben Sinne auf Störungen des Stoffwechsels deuten, sind schon von Mosler u. a. gefunden worden.

Die Harnsäureausscheidung hat die besondere Aufmerksamkeit der Autoren schon seit längerer Zeit erregt, nachdem zuerst von Virchow das Vorkommen abnorm großer $\overline{U}$-Mengen bei Leukämie nachgewiesen war.

Ameisensäure und Essigsäure wies Salkowski nach.

Ein interessanter Befund bei „Lymphocyten"-Leukämie ist von Askanazy mitgeteilt worden, welcher im Urin eine Albumose, den sogenannten Bence-Jonesschen Körper fand. Da sich dieser Körper bei sonstigen Untersuchungen dann gefunden hat, wenn Geschwulstbildungen des Knochenmarkes vorlagen, so wird es für die Folge von Interesse sein, zu sehen, ob das Auftreten dieses Stoffes bei stärkerer Proliferation der einkernigen ungranulierten Formen des Markes gegenüber der gemischtzeiligen Proliferation ein häufiges ist.

Der Blutbefund.

Das Blut als Ganzes. Die Farbe desselben erscheint bei vorgeschrittenen Fällen von Leukämie auffällig blaß, manchmal lehmfarben, ähnelt in anderen Fällen einem Schokoladengemisch mit Rahm und hat in den stärksten Fällen fast milchartiges Aussehen.

Beim Gerinnen im Glase setzt sich am Boden eine mehr oder weniger hohe Schicht von roten Blutkörperchen ab, über diesen eine so beträchtliche, grauweiße, aus Leukocyten und Fibrin bestehende Schicht, daß die Diagnose häufig schon makroskopisch zu stellen ist, und zu oberst das zumeist sehr helle Serum. In der Leiche scheiden sich beim Gerinnen des Blutes ebenfalls die roten Coagula der Erythrocyten und die eiterähnlichen Gerinnsel von Fibrin und Leukocyten besonders in der Vena pulmonalis und anderen größeren Venen voneinander ab, so daß man beim Öffnen eines mit derartigen Gerinnseln gefüllten Gefäßes zunächst den Eindruck eines Abszesses haben kann.

Die Gerinnung des Blutes erfolgt bei Leukämie beträchtlich langsamer als in der Norm, und gerade aus diesem Grunde tritt die Scheidung der Leukocyten von den Erythrocyten hierbei in der erwähnten charakteristischen Weise ein. In sehr vorgeschrittenen Fällen kann die Gerinnbarkeit des Blutes fast aufgehoben sein, und man findet alsdann wenig konsistente Koagulationen, welche an Himbeergelee erinnern.

Das spez. Gewicht ist in ausgesprochenen Fällen herabgesetzt und kann sehr niedrige Werte, bis 1036 zeigen.

Der Wassergehalt des Blutes ist vermehrt und schwankt nach Mosler zwischen 815,8 und 881,0‰.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist in geringerem oder stärkerem Grade, falls keine zur Bluteindickung führenden Komplikationen vorliegen, stets herabgesetzt — derartig, daß mit der Zunahme der Zahl der Leukocyten eine Abnahme der roten eintritt und umgekehrt, doch gibt es auch Ausnahmen hiervon, und in manchen Fällen schnell fortschreitender Leukocytenvermehrung können die Zahlen der roten Blutkörperchen sich lange Zeit hindurch auf leicht herabgesetzten Werten halten.

Der Hb-Gehalt ist entsprechend der Zahl der roten Blutkörperchen vermindert, doch müssen die bezüglichen Angaben in der Literatur mit Vorsicht aufgenommen werden, da die kolorimetrischen Untersuchungen beim leukämischen Blute auf große Schwierigkeiten stoßen wegen der durch die massenhaften Leukocyten getrübten Beschaffenheit der Blutlösungen.

Wichtiger sind die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen, und zwar in erster Linie das Auftreten der kernhaltigen Formen, welche durchgehends zum Typus der Normoblasten gehören. Sie werden nach Neumann lediglich als Ausdruck der Steigerung der Markfunktion aufgefaßt.

Bemerkenswert ist, daß die Veränderungen der roten Blutkörperchen, wie Mikro- und Makrocytose, sowie besonders das Auftreten von Poikilocyten keineswegs zu den gewöhnlichen Befunden gehören und auch da, wo sie beobachtet werden, wohl nur selten zu so ausgeprägten Zuständen führen, wie man sie bei der perniziösen Anämie beobachtet, dagegen habe ich körnige Degenerationen häufig an den Erythrocyten des leukämischen Blutes gefunden.

Eine auffällige Kombination schwerer Veränderungen der roten Zellen mit leukämischen oder doch leukämieähnlichen Befunden an den farblosen Zellen ist von v. Leube neuerdings beschrieben und als **Leukanämie** bezeichnet worden. Es handelte sich um eine akut zum Tode führende Kombination von starker Verminderung der Erythrocyten, Mikro-Makro-Poikilocytenbildung, sowie Auftreten von Normo- und Megaloblasten, mit dem weiterhin zu beschreibenden gemischtzelligen Blutbefunde einer Leukämie. Bei der Sektion fand sich eine rote Metaplasie des Knochenmarkes, myeloide der Milzfollikel, keine Siderose der inneren Organe.

Die Leukocyten des leukämischen Blutes setzen sich zusammen

1. aus den normalen Typen,
2. aus pathologischen Formen,

für diese letzteren wiederum finden sich die physiologischen Typen in den Zellen des gesunden Knochenmarkes, denn es kommt keine Zelle im leukämischen Blute zur Beobachtung, welche sich nicht im gesunden Marke als Vorstufe der reifen Leukocyten des Blutes fände.

Wenn wir also diese Gruppe 2 der Blutleukocyten als pathologisch bezeichnen, so bedeutet dies eben nur, daß sie für das zirkulierende Blut pathologisch sind, da sie sich im gesunden Blute gar nicht und auch im leukocytotischen Blute nur ausnahmsweise und in einem geringen Prozentsatze finden.

In welchem Verhältnisse die pathologischen gegenüber den normalen Zellen des Blutes vertreten sind, hängt von unbekannten Faktoren

ab, oft wechselt das Blutbild bei einem und demselben Kranken derartig, daß zeitweise die normalen polynukleären Formen prävalieren, zeitweise wieder die pathologischen in der Mehrzahl sind, es müssen also zeitweise, vielleicht infolge einer Besserung des ganzen Befindens Bedingungen eintreten, die eine vermehrte Reifung der Einkernigen begünstigen.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei der Leukämie in weiten Grenzen, von einigen Zehntausend bis zu mehreren Hunderttausend. Aber abgesehen von diesen letzteren Zahlen, die bei Leukocytose nicht vorkommen, sind die absoluten Zahlen nicht ohne weiteres entscheidend für die Diagnose, vielmehr ist als das Ausschlaggebende immer die Morphologie der Zellen anzusehen.

Noch weniger beweisend für die Diagnose ist die Verhältniszahl der weißen zu den roten Zellen, die anstatt der normalen Werte von 1:500—1:600 auf 1:10, 1:3, ja auf 1:1 und darunter fallen kann.

Diese Zahl zeigt nicht die Diagnose an, denn bei schwerer Zerstörung roter und starker Vermehrung weißer Zellen, z. B. bei Hämoglobinurien, können ähnliche Verhältnisse wie bei Leukämie entstehen, dagegen zeigt eine Verhältniszahl von 1:3 oder 1:1 die Schwere der Erkrankung an, da sie die mehr oder minder starke Überwucherung der Erythrocyten durch die leukämische Proliferation ausdrückt.

Die Formen der Leukocyten des leukämischen Blutes können sein:

1. Sehr große, äußerst zarte Zellen mit homogenem Leibe und großem, schwach färbbarem, häufig auch isoliert vorkommendem Kerne.
2. Mittelgroße einkernige Zellen mit intensiv färbbarem Kerne und basophilem homogenem Leibe.
3. Dieselben Zellen mit beginnender feiner Granulation. (Übergangsformen der Markzellen.)
4. Einkernige neutrophil, eosinophil, seltener basophil granulierte Zellen.
5. Freie Kernmassen, auch Blutschatten genannt, kenntlich an ihrer Chromatinfärbung.

Wir erkennen in all diesen Zellen und freien Kernen mit größter Deutlichkeit die normalen Entwicklungstypen des Markes wieder, wie eine Vergleichung der Zellformen auf Taf. III mit den Zellen auf Taf. V ergibt.

6. Hierzu kommen dann Zellen von normalem Typus, die teils aus dem Marke und teils aus dem lymphatischen Apparate stammen.

Der Blutbefund bei chronischer Leukämie ist kein konstanter, im Gegenteil findet man bei jedem neuen Falle überraschende Eigentümlichkeiten, so daß jeder Einzelfall gleichsam eine Klasse für sich bildet.

Tafel V.

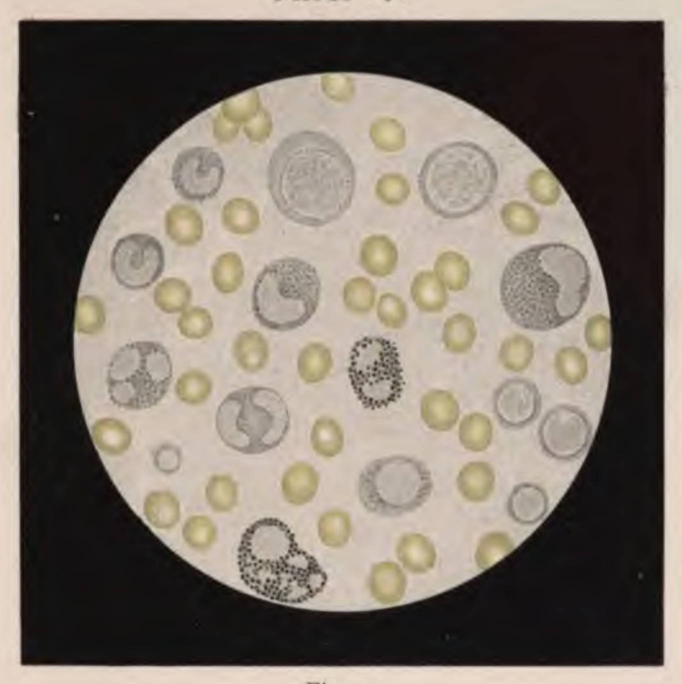


Fig. 1.
Frisches Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.

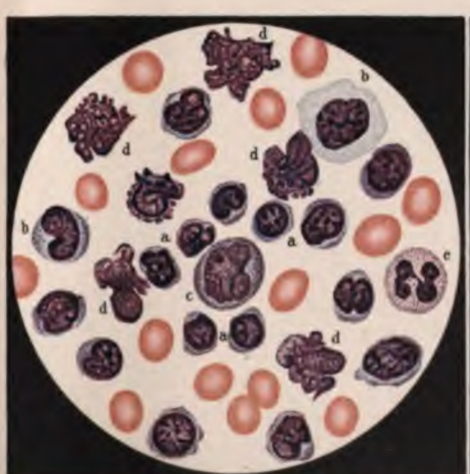


Fig. 2.
Lymphoide Leukämie.
a kleine, *b* große Lymphocyten. *c* Übergangsformen. *d* freie Kerne. *e* polynukl. neutrophile Zelle.

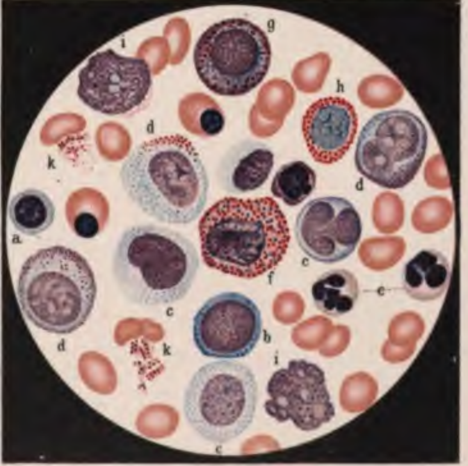


Fig. 3.
Gemischtzellige Leukämie.
a kleiner, *b* großer Lymphocyt. *c* basophile Stammtypen. *d* Myelocyten. *e* kleine Neutrophile. *f* metachromatische Mastzelle. g u. *h* eosinophile Myelocyten. i freie Kerne. *k* Plättchen.

·g von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



Diese Eigentümlichkeiten ändern aber an der Tatsache nichts, daß in erster Linie die Markzellen an der Vermehrung der Leukocyten beteiligt sind, vielmehr sind es nur einzelne Formen derselben, die in jedem Falle in verschiedener Weise vertreten sind, und es liegt daher nicht der geringste Grund vor, die einheitliche Auffassung des Blutbefundes durch Einteilung in Unterabteilungen zu komplizieren.

Der häufigste Befund ist, daß neben normalen mehrkernigen Leukocyten zahlreiche Myelocyten und einkernige Eosinophile, ferner kleine Lymphocyten und größere Formen der viel diskutierten einkernigen basophilen Gattung vorhanden sind, daneben dann spärliche ganz große einkernige Formen und Erythroblasten.

Dieser häufigste Blutbefund wird — wie erwähnt — von vielen als „myelämischer“ dem „lymphatischen“ gegenübergestellt. Nach den obigen Auseinandersetzungen können wir diese Benennung nicht als zutreffend ansehen, da auch die sog. lymphatische Form myelogenen Ursprungs ist, und da außerdem in der Mehrzahl der Fälle eine unbestimmte Quote der kleinen und mittelgroßen Einkernigen auf die hyperplastischen Drüsen zurückzuführen ist.

Da also jede Leukämie myelogener Herkunft und demnach auch jedes leukämische Blut „myelämisch“ ist, so kann man die Unterscheidung der Blutbefunde nicht nach der Histogenese, sondern nur nach den allgemeinen morphologischen Erscheinungen der Zellen treffen, die in dem einen Falle eine bunte Mischung von allen möglichen Typen des Markes mit den Zellen der Lymphdrüsen zeigen, während im anderen Falle die einkernigen kleinen und großen Formen derartig prävalieren, daß das Blutbild viel einförmiger erscheint.

Ich komme daher für die erste Form zu derselben Bezeichnung, die auch Pappenheim aus ähnlichen Erwägungen heraus vorgeschlagen hat, die sich lediglich auf den Polymorphismus bezieht und unterscheide demnach nach dem Blutbefunde:

1. **die gemischtzellige Leukämie** und
2. **die lymphoide Leukämie,**

welch letztere alle die Fälle umfaßt, in denen die Einkernigen das Blutbild beherrschen, die zum Teil aus dem Marke stammen und daher als lymphocytenähnliche Zellen bezeichnet werden müssen, zum Teil aus dem lymphatischen Apparate selbst abzuleiten sind.

Der lymphoide Blutbefund kommt bei den chronischen Leukämien anscheinend ebenso oft vor, wie der gemischtzellige.

Bei einem Teil dieser Fälle ist neben der Knochenmarkserkrankung eine multiple Lymphdrüsenschwellung vorhanden, während bei einem zweiten kleineren Teile lediglich das Mark erkrankt ist und die Drüsen nur wenig affiziert sind. Diese letzteren Fälle gerade sind es, die in

neuester Zeit die Ehrlichsche Anschauung von dem prinzipiellen Unterschiede der „lymphatischen“ Leukämie gegenüber der „myelogenen“ erschüttert haben.

Die Blutbefunde selbst zeigen das Gemeinsame, daß die überwiegende Mehrzahl der Zellen aus einkernigen Formen besteht, so daß diese meist über 90% der Gesamtzahl ausmachen.

Im einzelnen unterscheiden sich aber diese Befunde dadurch, daß in einem Falle vorzugsweise die kleinen Lymphocyten von der Größe eines Erythrocyten vorkommen, in einem zweiten Falle dagegen die größeren Typen der Übergangsformen mit basophilem homogenem Zellleibe und in einem dritten Falle wiederum die ganz großen, äußerst zarten Formen auftreten, welche häufig im Blute zum Teil nicht mehr als intakte Zellen zu sehen sind, sondern nur noch als große schollige Kernmassen durch Vergleichung mit intakten Exemplaren diagnostiziert werden können.

Der häufigste Befund ist der, daß diese verschiedenen homogenen einkernigen Formen gemischt im Blute vorkommen, auch treten Änderungen des Prozentverhältnisses im Laufe der Krankheit auf, wie wir weiter unten sehen werden.

Der Blutbefund bei akuter Leukämie ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine große Einförmigkeit der Leukocyten gegenüber der Vielgestaltigkeit des Blutbildes bei der Mehrzahl der chronischen Fälle charakterisiert, und zwar sind es die Zellen mit basophilem homogenem Protoplasma, welche man bei diesen akuten Fällen einseitig vermehrt findet, so daß sie meist ein ausgesprochen lymphoides Blutbild zeigen.

Wie schon erwähnt, ist dieser „lymphoide“ Typus indes nicht pathognomonisch für akute Leukämien, da auch bei eminent chronischen Leukämien der lymphoide Typus beobachtet wird.

Noch seltener ist anscheinend das Vorkommen eines gemischtzelligen Blutbefundes bei akuter Leukämie, doch sind in neuerer Zeit auch derartige Beobachtungen bekannt geworden, wie z. B. der auf S. 130 erwähnte Fall, welcher folgendes Verhalten des Blutes zeigte:

Das Fräulein, welches in wenig Wochen an einer typischen akuten Leukämie zugrunde ging, zeigte neben Fieber, schwerer Kachexie, Stomatitis und sonstiger hämorrhagischer Diathese, eine mäßige Schwellung der Halsdrüsen und eine Vergrößerung der Milz, die etwa 3 Finger breit vor dem linken Rippenrande hervorragte. Im Blute fanden sich 190000 Leukocyten im Kubikmillimeter, hiervon bildeten die Hauptmasse die einkernigen Neutrophilen (Myelocyten) mit 60%, ferner einkernige Eosinophile mit 10%, polynukleäre Neutrophile mit 10%, kleine Lymphocyten mit 5% und große einkernige Basophile mit 15%.

An diesen Verhältnissen änderte sich auch sub finem vitae nichts Besonderes, so daß hier ein ausgesprochenes „medulläres“, d. h. gemischtzelliges Blutbild bei einer sehr akut verlaufenen Leukämie vorliegt.

Diese Erfahrungen lehren, wie vorsichtig man mit verallgemeinernden Schlüssen bei den leukämischen Blutbefunden vorgehen muß, und bestätigt die Richtigkeit unserer weiter unten erläuterten Anschauung, daß sich strenge Scheidungen unter den Leukämieformen nach dem Blutbefunde immer nur so lange durchführen lassen, bis eine neue Beobachtung alle diese künstlichen Schranken über den Haufen wirft. Die Leukämie ist vielmehr, wie alle diese Beobachtungen zeigen, eine einheitliche Krankheit mit verschiedener Verlaufsweise und mit einem so verschiedenartigen Blutbefunde, daß hierfür nur ein Gesetz gültig ist, und das ist die Regellosigkeit.

Die Schicksale der Leukocyten im leukämischen Blute sind, wie schon aus den vorangegangenen Schilderungen des Blutbefundes hervorgeht, verschieden. Es können erstens bei manchen Fällen mit Sicherheit mitotische Vermehrungen in der Zirkulation nachgewiesen werden, die von einigen Autoren fälschlich für die Entstehung der Leukocytenvermehrung verantwortlich gemacht worden sind.

Zweitens und viel häufiger beobachtet man im Blute Zerfallserscheinungen der Leukocyten, von denen ein gewisser Bruchteil mit Sicherheit durch die Anfertigung des Präparates zustande kommt, die aber trotzdem auf eine erhöhte Fragilität auch im Leben und auf einen gesteigerten Zerfall in der Zirkulation hinweisen.

Einen ferneren Beweis für den gesteigerten Zell- resp. Kernzerfall liefern die gesteigerten Werte der Harnsäureausscheidung.

Bei der weiter unten zu erwähnenden Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut ist ein vermehrtes Auftreten von Zerfallsprodukten der Leukocyten in der Zirkulation nicht sicher nachzuweisen. Dagegen fand ich die Resistenz der Leukocyten gegen hypisotonische Lösungen nach einigen Bestrahlungen an den lymphoiden Zellen deutlich herabgesetzt.

Besonderes Interesse beansprucht das Auftreten der sog. **Charcot-Leyden-Robinschen Kristalle** im Blute und den Gewebssäften Leukämischer.

Diese Kristalle, welche nahe Beziehungen zu den eosinophilen Zellen haben, sind jedenfalls identisch mit den im Sputum Asthmatischer gefundenen Kristallen und mit den sog. Sperminkristallen. Sie sind in jüngster Zeit besonders von Poehl studiert worden, und zwar fand derselbe den wesentlichen Bestandteil, die Schreinersche Base Spermin, in den verschiedensten Organen des Körpers als Abkömmling des Nukleins zerfallender Zellen, und die hier erwähnten Kristalle sind nach Poehl Sperminphosphat.

Die Kristalle bilden sich nicht im lebenden Blute. Sie sind beim lebenden Leukämiekranken bisher konstatiert worden durch West-

phal im aspirierten Milzsafte, von mir im punktierten hämorrhagischen Pleuraexsudate eines Leukämischen und von Burkhardt in der Ascitesflüssigkeit eines Leukämischen.

Besonders reichlich finden sich die Kristalle im Blute und Knochenmarke von Leichen nach längerem Stehenlassen der Organe. Burkhardt konnte durch Erwärmen des frischen Blutpräparates die Bildung der Kristalle künstlich hervorrufen, die in den Leukocyten selbst auftreten, merkwürdigerweise aber nicht in den eosinophilen Zellen.

Pathologische Anatomie.

Es herrscht heute im allgemeinen Übereinstimmung darüber, daß das anatomische Substrat der Leukämie nicht in den Veränderungen des zirkulierenden Blutes zu suchen ist, daß es sich nicht um eine primäre Erkrankung des Blutes selbst handelt, wie man zeitweise annahm, sondern daß die Matrix des Blutes, in erster Linie das Knochenmark, das primär Erkrankte darstellt und die pathologisch vermehrten Leukocyten der Zirkulation lediglich eine Folge pathologisch gesteigerter Proliferation dieser Zellen in den blutbildenden Organen sind.

Nachdem Virchow die Leukämie auf eine hyperplastische Vergrößerung der Milz oder der lymphatischen Apparate zurückgeführt hatte, fand später E. Neumann, daß als drittes Organ das Knochenmark an der Entstehung der Leukämie teilnimmt. Weiterhin hat sich aber gezeigt, daß die Rolle des Knochenmarks bei der Entstehung der Leukämie ausschlaggebend ist, und daß die Erkrankungen der Milz und der lymphatischen Apparate aller Wahrscheinlichkeit nach nicht den primären Anstoß zur Leukämie geben.

E. Neumann zeigte unter kritischer Besprechung der ganzen Literatur, daß es 1. Fälle von rein myelogener Leukämie gibt, daß 2. kein Fall beobachtet ist, bei dem das Mark normal gefunden wäre, und daß 3. kein sicherer Fall beobachtet ist, bei dem die Leukämie lediglich aus einer Erkrankung der Milz oder der Drüsen hergeleitet werden kann.

Neumann kam zu dem wichtigen Schlusse, **dass jede Leukämie myelogenen Ursprungs sei**, er unterschied eine Form der Markerkrankung, bei welcher dasselbe gelb, eiterähnlich aussieht, als „pyoide" Hyperplasie von einer anderen Form, der „lymphadenoiden" Hyperplasie, bei welcher das Mark eine mehr graurötliche Farbe und gallertartige Konsistenz zeigt. Diese lymphadenoide Hyperplasie des Markes wurde von Neumann so benannt, weil nach seiner Ansicht hier eine Anhäufung lymphatischer Zellen inmitten eines Retikulum vorhanden ist, die den lymphatischen Geweben an anderen Stellen äquivalent ist. Es beteiligt sich also nach Neumann auch das Knochen-

mark selbständig an der Produktion der Zellen des sog. lymphatischen Typus bei denjenigen Fällen von Leukämie, wo dieser Typus im Blute vorzugsweise vermehrt ist, mithin eine „lymphatische" Leukämie in dem Sinne verschiedener Autoren vorliegt, die diesen Terminus in cytogenetischer Beziehung gleichbedeutend mit „lymphogener" Leukämie setzen.

Erwähnt sei ferner, daß Neumann zuerst in dieser Arbeit das Vorkommen von kernhaltigen roten Zellen im Blute bei Leukämie beschrieb und auf den Austritt unfertiger Zellen aus dem Knochenmarke zurückführte.

Entgegen dieser Ansicht, daß jede Leukämie myelogenen Ursprungs ist, nimmt Ehrlich an, daß die Leukämien mit lymphatischem Blutbilde, d. h. mit vorzugsweiser Vermehrung der homogenen basophilen Leukocytenformen aus einer primären Erkrankung des lymphatischen Apparates, einschließlich der Milz, herrühren.

Ohne auf diese Kontroversen hier näher eingehen zu wollen, will ich nur darauf hinweisen, daß bei den sog. lymphatischen Leukämien als „Lymphocyten" mononukleäre farblose Zellen von allerverschiedenster Größe der Zelle selbst und des Kernes zusammengeworfen, sofern der Zellleib keine Granulation zeigt und sich basophil färbt, es fallen demnach die sämtlichen basophilen Zelltypen meiner Taf. III, Fig. 4 unter den Begriff der Lymphocyten, trotzdem doch, wie uns alle neueren Untersuchungen über diese Formen gelehrt haben, die großen Zellen dieser Gruppe von den kleinen Lymphocyten genau ebensoweit entfernt sind, wie von den mehrkernigen neutrophilen Zellen. Niemand vermag an diesen Zellen, wenn sie im Knochenmarke betrachtet werden, zu entscheiden, zu welcher Reifungsstufe sie sich entwickeln werden, und ich habe daher früher vorgeschlagen, sie im Blute als „unreife" Zellen zu bezeichnen.

Diese Zellen sind aber keineswegs pathologische Produkte des Markes, sondern ebensosehr autochthone Markzellen, wie die Erythroblasten und granulierten Einkernigen; sie unterscheiden sich bei der Leukämie nur dadurch, daß sie im Marke bei manchen Formen der Leukämie außerordentlich prävalieren, mit anderen Worten, nicht zur Reife gelangen, daß sie ferner in großem Maßstabe zur Ausschwemmung in die Blutbahn gelangen, wo sie zum allergrößten Teile nicht zur Reife gelangen, sondern in ihrem unfertigen Zustande zugrunde gehen.

Die Hauptschwierigkeit in der Definition dieser Zellen liegt nun darin, daß gewisse Formen dieser einkernigen Basophilen ganz gleichartig auch im lymphatischen System entstehen, wie besonders aus Bendas Untersuchungen hervorgeht, der die große Ähnlichkeit dieser Zellen, sowohl wenn sie im lymphatischen System ent-

stehen, wo er sie „Lymphogonien“ nennt, wie auch im Markgewebe, wo er sie „Myelogonien“ nennt, hervorhebt.

Auch A. Fränkel und die meisten neueren Autoren betonen die große Übereinstimmung dieser teils im Lymphsystem, teils im Knochenmarke geborenen Zellen, und A. Fränkel bestätigt durchaus meine frühere Angabe über diese von mir als „unreife“ benannten Zellen, daß man ihnen in der Zirkulation nicht ansehen könne, wo sie gebildet sind.

Dabei muß ich aber betonen, daß diese Ähnlichkeit unserer basophilen Markzellen mit den Lymphocyten doch nur für die mittelgroßen und die kleinen Formen zutrifft, daß aber die ganz großen basophilen „Stammzellen“ des Markes sicher nicht im lymphatischen Systeme entstehen, also ihrerseits sicher kein Analogon in den Drüsen haben.

Wie wir nun später sehen werden, kommen auch diese großen Formen fast bei jeder sog. lymphatischen Leukämie im Blute zur Beobachtung und zwar oft in einer eigentümlichen Erscheinungsform, die mir früher ziemlich rätselhaft war und erst durch die neueren Färbeverfahren völlig verständlich geworden ist.

Es kommen nämlich bei vielen solcher „lymphatischen“ Leukämien unregelmäßige, schollige Gebilde von schwach basophiler Färbung und ohne bestimmte Struktur zur Beobachtung, welche sich bei der Färbung nach Ziemann als deutliche, schwach chromatinhaltige Kernsubstanzen erweisen, an denen nur noch hin und wieder ein kleiner Rest basophilen Protoplasmas die Identifizierung mit den großen, äußerst fragilen „Stammzellen“ des Markes erlaubt. In jedem, auch dem frischesten Marke finden sich diese Kernmassen, die offenbar bei der Präparation frei geworden sind, wenn man sie nicht für selbständige Gebilde halten will.

Diese großen Zellen und ihre Kernreste zeigen bei vielen „lymphatischen“ Leukämien schon intra vitam mit größter Deutlichkeit die Erkrankung des Knochenmarkes an.

Der Krankheitsverlauf.

Schon oben wurde mehrfach erwähnt, daß der Krankheitsverlauf bei der Leukämie ein sehr verschiedener ist. Erstens unterscheiden sich die akuten Formen durch ihren stürmischen, in kurzer Frist zum Tode führenden Verlauf von den chronischen, und auch unter diesen ist die Verlaufsweise eine sehr verschiedene.

Da es gerade bei den chronischen Formen objektiv meist gar nicht möglich ist, den Beginn des Leidens festzustellen, so ist man auf die Angaben der Kranken angewiesen und kann dann schätzungsweise nach dem ersten Auftreten von Symptomen seitens des Milz-

tumors oder der Drüsenschwellungen den Anfang der Krankheit datieren, wobei natürlich Fehler sehr leicht vorkommen können.

Die mittlere Dauer der chronischen Leukämie dürfte auf 2—4 Jahre zu schätzen sein, die längste, mir bekannt gewordene Dauer der Krankheit betrug ca. 10 Jahre.

Der Verlauf des Leidens richtet sich bei den chronischen Formen zum Teil nach den äußeren Verhältnissen der Kranken, denn man kann oft beobachten, daß bei völliger Enthaltung von körperlicher und geistiger Tätigkeit, bei Aufenthalt in einem milden und gesunden Klima, bei guter Pflege und Ernährung und schließlich auch infolge der weiter unten zu besprechenden medikamentösen Therapie der Verlauf der Krankheit ein verhältnismäßig gutartiger und langdauernder ist, während Leukämische, die trotz ihres Leidens einem anstrengenden Berufe obliegen, meist schnell kachektisch werden.

Es wurde ferner bei Besprechung der Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bereits erwähnt, daß bei Leukämischen oft Remissionen in dem ganzen Krankheitsbilde vorkommen, Perioden, wo sogar ein Stickstoffansatz erzielt wird, die progrediente Kachexie also augenscheinlich einen Stillstand erleidet.

Änderungen des Blutbefundes kommen im Verlauf der Leukämie sehr häufig zur Beobachtung. Schon bei der häufigsten Form, der gemischtzelligen Leukämie, sind Änderungen der Gesamtzahl der Leukocyten, sowie auch der Prozentzahlen der einzelnen Formen etwas ganz Gewöhnliches. Wieweit in jedem einzelnen Falle z. B. eine stärkere Beteiligung des lymphatischen Apparates anzuschuldigen ist, wenn Vermehrungen der Lymphocyten auftreten, oder stärkere Proliferationen im Marke bei Vermehrung der granulierten Formen, entzieht sich völlig unserer Beurteilung, da wir schon oben sahen, daß im Marke stellenweise große Anhäufungen von granulierten und an anderer Stelle wieder von homogenen Zellen gefunden werden, und da die Bedingungen für die Einschwemmung der verschiedenen Markzellenformen in das Blut verschieden sein können.

Am meisten Interesse haben seit längerer Zeit die Änderungen des Blutes Leukämischer infolge **interkurrent auftretender Infektionskrankheiten** erregt.

Die erste derartige Beobachtung wurde von Eisenlohr mitgeteilt, welcher bei einem Falle gemischter Leukämie unter dem Einflusse einer typhusartigen fieberhaften Erkrankung ein Zurückgehen der Milz- und Drüsenanschwellungen konstatierte, während gleichzeitig die Zahl der Leukocyten im Blute fast bis zur Norm zurückkehrte. Bei fortdauerndem Fieber blieb dieser Zustand etwa 14 Tage lang

bestehen und ging dann wieder in die ausgesprochenen leukämischen Erscheinungen über.

Heuck fand bei einem Falle von lienaler Leukämie infolge Hinzutretens einer hochfieberhaften eitrigen Pleuritis ein starkes Heruntergehen der Leukocytenzahl, Quincke beobachtete dasselbe infolge des Auftretens einer akuten Miliartuberkulose und Stintzing beim Fortschreiten einer komplizierenden Phthisis.

Kovacz berichtet über einen Fall von lienal-medullärer Leukämie, bei welchem infolge einer interkurrenten Influenza unter Abschwellung des Milztumors eine Abnahme der Leukocyten im ganzen und zwar der großen, einkernigen Formen eintrat, während die normalen mehrkernigen Formen beträchtlich zunahmen.

G. Dock beobachtete ebenfalls nach Influenza bei einer Frau mit gemischtzelliger Leukämie und sehr großer Milz ein Absinken der Leukocyten von 367000 auf **4775** innerhalb von vier Wochen mit Zurücktreten der atypischen Formen und Verkleinerung der Milz. Zwei Monate später waren die Leukocyten wieder auf 40000 und nach einem Jahre auf 461000 gestiegen.

H. F. Müller und A. Fränkel machten ähnliche Befunde bei interkurrenter Sepsis, und auch hier traten die mehrkernigen Leukocyten gegenüber den atypischen Formen während der Fieberperiode in den Vordergrund.

Im Anschluß an diese Beobachtungen ist zu erwähnen, daß Jacob durch Injektionen von Milzextrakt und Richter von Spermin (Poehl) bei chronischer Leukämie eine Herabsetzung der Leukocytenzahl hervorrufen konnten. Dagegen fanden Richter und Spiro nach intravenöser Injektion von 0,05 g Zimtsäure ein Emporschnellen der Leukocytenzahl bei Leukämie, gefolgt von Heruntergehen derselben.

In fast allen diesen Fällen war bemerkenswert, daß mit der Verkleinerung der Drüsen und der Milz erstens eine Abnahme der Gesamtzahl der Leukocyten eintrat, und zweitens unter den so verminderten Zellen die normalen Typen der polynukleären, neutrophilen Zellen prävalierten, so daß sich die Mischungsverhältnisse derjenigen der gewöhnlichen neutrophilen Leukocytose näherten.

Daß jedoch das Verhalten bei interkurrenten Infektionen keineswegs gesetzmäßig ist, zeigen eigene Beobachtungen an dem Patienten der Gerhardtschen Klinik, welcher 4½ Jahre hindurch das Bild ausgesprochener lymphoider Leukämie zeigte.

Dieser Kranke wurde am 29. März 1893 von einer fibrinösen lobulären Pneumonie befallen. Die Zahl der Leukocyten, welche schon in der letzten Zeit vor der Erkrankung niedrig gewesen war, ging beim ersten Einsetzen der Erkrankung uoch weiter herunter, stieg dann aber mit der Entfieberung zu einer beträchtlichen Höhe an. Die Formen der Leukocyten, welche — wie oben erwähnt — fast ausschließlich aus verschieden großen, einkernigen unreifen Zellen bestanden,

blieben während dieser Zeit dieselben und auch das Verhältnis zu den spärlichen mehrkernigen Formen änderte sich nicht. Mit dem Einsetzen der Pneumonie schien sich die Milz etwas zu verkleinern, doch war diese Erscheinung nur ganz vorübergehend.

Am 22. Juni 1894 wurde diesem Kranken subkutan an einem Oberschenkel 1 ccm Terpentinöl eingespritzt, es entwickelte sich in den nächsten Tagen eine Infiltration mit Übergang in Eiterung, der Abszeß wurde am 30. Juni gespalten, und noch mehrere Wochen hindurch bestand eine eiterige Sekretion aus der Inzisionswunde.

Ganz vorübergehend war am 8. Tage nach der Injektion eine starke Abnahme der Leukocyten vorhanden, doch gingen dieselben schon vor der Eröffnung des Abszesses wieder fast bis zur vorherigen Höhe hinauf.

Auch während dieser Zeit trat keine nennenswerte Verschiebung in dem Verhältnis der Einkernigen zu den Mehrkernigen ein.

Eine Erklärung für diese Veränderungen der Blutmischung durch interkurrente Infektionen ist einstweilen um so weniger möglich, als die Veränderungen selbst, wie gezeigt, keineswegs einheitlich sind. Für viele Fälle dürfte die Annahme von A. Fränkel zutreffen, daß die Verringerung der Leukocytenzahl durch einen gesteigerten Zerfall der Leukocyten infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe zustande kommt, zumal dieser Autor im Anschlusse an den gesteigerten Zellzerfall eine sehr beträchtliche Steigerung der Harnsäureausscheidung beobachtete. Auch die Verschlechterung des Allgemeinbefindens kurz nach diesem vermehrten Leukocytenzerfall bezieht Fränkel auf eine Fermentintoxikation infolge dieses vermehrten Zelluntergangges.

Von praktischer, d. h. therapeutischer Bedeutung haben sich alle diese Beobachtungen nicht, wie man eine Zeitlang hoffte, erwiesen, denn ein vollständiges Schwinden des leukämischen Bildes mit folgender Genesung ist auch nach interkurrenter Infektion bisher nicht beobachtet worden. Der einzige, von Kraus mitgeteilte Fall, der durch eine interkurrente Infektionskrankheit vom Autor als „abgeheilt" bezeichnet wird, zeigte tatsächlich nach schwerer Pocken- und Tuberkelinfektion ein Zurückgehen der Leukocyten auf normale Werte, da indes diese „Heilung" der Leukämie kurz vor dem Tode des Patienten eintrat, so ist dieser Fall für die Frage nach der definitiven Beeinflussung des leukämischen Prozesses durch Infektionen nicht wohl zu verwerten.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auch ohne Infektion eine auffällige Vermehrung der polynukleären Neutrophilen gegenüber den Einkernigen vorkommen kann, wie von Hirschlaff berichtet wurde, ein Vorkommnis, das bei der Diagnose unter Umständen Schwierigkeiten bereiten kann.

Ein Übergang des leukämischen Krankheitsbildes in eine andere Form schwerer Bluterkrankung und auch der umgekehrte Gang ist beobachtet worden.

Die Diagnose.

Wie schon mehrfach erwähnt wurde, bleibt die allmählich sich entwickelnde Leukämie in den meisten Fällen anfangs unentdeckt, da erstens die subjektiven Beschwerden der Kranken gering, und zweitens die Symptome manchmal so unbestimmt sind, daß an das Bestehen einer so schweren Blutkrankheit gar nicht gedacht wird.

Es muß aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß gerade diese schwerste Blutkrankheit selbst in vorgeschrittenen Fällen oft keineswegs zu einer auffälligen Blässe der Haut und Schleimhäute führt, die bei der perniziösen Anämie und der Chlorose so sehr im Vordergrunde der Erscheinungen steht, daß auf den ersten Blick an dem Vorhandensein einer schweren Blutveränderung nicht gezweifelt werden kann. Der Leukämische kann bis gegen Ende seines Lebens eine verhältnismäßig gute Färbung der äußeren Haut zeigen, trotzdem in seinem Blute die roten Zellen von den weißen förmlich überwuchert sind.

Gerade dieser Mangel äußerer „anämischer" Erscheinungen dürfte Schuld daran sein, daß die so einfache Blutuntersuchung in manchen Fällen unterlassen wird, und ich halte es daher für wichtig, auf diese Inkongruenz zwischen Schwere der Blutveränderung und äußerer Hautfärbung aufmerksam zu machen.

Am ehesten pflegen die Schwellungen der Milz und der Drüsen den Verdacht auf das Bestehen einer Leukämie zu lenken, und durch das Auftreten von Blutungen wird dieser Verdacht wesentlich bestärkt. Da sich nun die ersten Zeichen hämorrhagischer Diathese häufig an den Gefäßen der Retina nachweisen lassen, so ist die Benutzung des Augenspiegels für alle derartigen zweifelhaften Erkrankungen auf das dringendste anzuraten. Auf die große Bedeutung der skorbutischen Erscheinungen wurde oben bereits hingewiesen.

Den Schlußstein in der Diagnose der Leukämie bildet unzweifelhaft der Blutbefund. In erster Linie muß es sich darum handeln, festzustellen, ob überhaupt eine Leukämie vorliegt, oder ob die etwa vorhandene Leukocytenvermehrung auf einer symptomatischen Leukocytose beruht, eine Frage, deren Bedeutung für die ganze Beurteilung des Krankheitsfalles naturgemäß eine sehr hohe ist.

Für diese wichtigste differentialdiagnostische Frage dienen als Anhaltepunkte folgende Tatsachen.

1. Die Zahl der Leukocyten ist nur dann ohne weiteres ausschlaggebend, wenn sehr starke Vermehrungen zu mehreren Hunderttausenden vorhanden sind und das ganze Gesichtsfeld demgemäß mit Leukocyten überschwemmt ist, ein Verhältnis, das bei Leukocytose nicht vorkommt.

2. Bei geringeren Zahlenwerten etwa von 50—100000 im Kubikmillimeter sind die Zahlen allein nicht das Entscheidende.
3. Die Verhältniszahlen der weißen zu den roten Zellen, die beim Gesunden sich wie 1 : 600 verhalten, sind ebenfalls nicht ausschlaggebend für die Diagnose, da bei schwerer Zerstörung von roten Zellen mit starker Leukocytose ähnliche Verhältniszahlen auftreten können wie bei Leukämie.
4. Die einzige wirklich sichere Entscheidung liefert die morphologische Untersuchung der Leukocyten, welche bei Leukämie einen „atypischen Zellbefund" ergibt im Gegensatze zu den Zellbefunden bei Leukocytose.

Am leichtesten ist die Diagnose bei den Leukämien mit gemischtzelligem Befunde, da alle hier vorkommenden atypischen Zellen, wie die einkernigen großen Homogenen, die einkernigen Neutrophilen und Eosinophilen im leukocytotischen Blute höchstens einmal als vereinzelte Raritäten vorkommen. Nur bei kleinen Kindern kommen sie gelegentlich vermehrt vor, doch treten sie auch hier bei einfachen Leukocytosen niemals in der Massenhaftigkeit auf, wie bei Leukämie.

Einige Schwierigkeiten können diejenigen Fälle bereiten, bei denen die polynukleären Neutrophilen gelegentlich stärker vermehrt erscheinen. Von vornherein ist daran festzuhalten, daß es eine Leukämie mit ausschließlicher Vermehrung der normalen neutrophilen Typen, zu denen dann auch noch eine gewisse Quote von Lymphocyten käme, nicht gibt.

Wo derartige Beobachtungen gemacht werden, handelt es sich entweder um hochgradige Leukocytose, oder um das Ereignis, das im vorangehenden Abschnitte geschildert wurde, nämlich, daß durch irgend welche Einflüsse eine neutrophile Leukocytose zu dem leukämischen Blutbilde hinzugetreten ist. Ich möchte hier ausdrücklich darauf hinweisen, wie im Kapitel „Leukocytose" ausführlicher geschildert wurde, daß diese neutrophilen leukocytotischen Zellen nach der Ansicht vieler Autoren keineswegs dem Knochenmarke allein entstammen, sondern zum Teil aus einkernigen Vorstufen (Lymphocyten), zum Teil in den entzündeten Geweben selbst gebildet werden können, so daß man aus dem Auftreten zahlreicher polynukleärer Neutrophiler im leukämischen Blute keineswegs ohne weiteres den Schluß ziehen darf, daß nunmehr im Marke eine Wucherung normaler reifer Leukocyten stattfindet.

Nach allem Vorangegangenen ist nicht daran zu zweifeln, daß das Wesen der Leukämie in einer pathologisch gesteigerten Proliferation der verschiedenen Entwicklungsformen der Mark-

leukocyten besteht, infolgederen teils solche Elemente in das Blut eingeschwemmt werden, welche physiologisch gar nicht darin vertreten sind, oder ein Übermaß von solchen Formen, die physiologisch sicher nur in geringer Menge aus dem Marke in das Blut gelangen, wie die lymphocytenähnlichen Zellen.

Es ist deshalb neben der starken Vermehrung der Leukocyten die Atypie dieser Zellen das wichtigste Zeichen der leukämischen Blutmischung, denn auch die Zusammensetzung des lymphoiden Blutes mit 80—90% lymphocytenähnlichen Zellen ist durchaus atypisch, und es ist kaum zu denken, daß es eine Leukämie geben könne, bei der dauernd nur reife Produkte der Markzellenbildung, d. h. polynukleäre granulierte Zellen in das Blut gelangen sollten, vielmehr widerspricht das direkt dem Wesen des ganzen pathologischen Prozesses der gesteigerten Proliferation der Markzellen.

Mir selbst sind mehrfach chronische gemischtzellige Leukämien mit hohem Gehalte an polynukleären Neutrophilen vorgekommen, aber stets fanden sich daneben einkernige Granulierte und große Homogene in solcher Zahl, daß auch hier ein exquisit atypisches Blutbild vorlag.

Die einzigen reellen Schwierigkeiten können bei lymphoidem Blutbefunde entstehen, wenn die Zahl der Zellen nicht so besonders hoch, vielleicht um 40—60 Tausend ist, und vorzugsweise die kleinen Lymphocytenformen vertreten sind. Wenn es sich hierbei um Menschen mit multiplen Drüsenschwellungen handelt, so kann die Frage entstehen, ob es sich hierbei nur um eine Pseudoleukämie handelt, oder ob eine lymphoide Leukämie vorliegt. Diese Frage ist um so berechtigter, als hin und wieder Übergänge der ersteren in die zweite Krankheit vorkommen, ein Ereignis, das uns im nächsten Kapitel ausführlicher beschäftigen wird.

Entscheidend für diese Frage ist die fortlaufende Beobachtung des Blutbefundes, da bei Pseudoleukämie hohe Leukocytenzahlen nicht dauernd vorkommen, so daß aus dem Konstantbleiben der Leukocytenvermehrung resp. weiterer Steigerung der Zahl und aus dem Hinzutreten solcher Formen, die auf das Knochenmark als Ursprung hindeuten, die Diagnose der lymphoiden Leukämie in solchen Fällen gesichert wird.

Die Prognose.

Die Aussichten für eine Heilung der leukämischen Erkrankungen sind heute nicht mehr so absolut ungünstig, wie noch vor wenig Jahren, doch ist auch heute noch das ganze Krankheitsbild als ein ungemein schweres anzusehen und aus diesem Grunde besitzt die sichere Diagnosenstellung eine ganz besondere Tragweite.

Die ungünstigste Prognose bieten, wie wir sahen, die akuten Leukämien, die ohne jede Ausnahme in so bösartiger Weise und so völlig reaktionslos gegenüber jeder Therapie das menschliche Leben vernichten, daß ihnen in der ganzen Pathologie kaum ein Krankheitsprozeß von gleicher Fürchterlichkeit an die Seite zu stellen ist.

Bei der Beurteilung der chronischen Leukämie kommt es für die Frage nach der voraussichtlichen Dauer des Leidens in erster Linie auf den allgemeinen Kräftezustand an, da gut genährte und gepflegte Leukämische auch bei ziemlich starken Blutveränderungen sich jahrelang in verhältnismäßig gutem Befinden erhalten können.

Prognostisch ungünstig sind alle Zeichen, welche auf fortschreitende Kachexie deuten, wie Blutungen, Fieber, Albuminurie, Ödeme, Zunahme der Dyspnoë und Kraftlosigkeit usw.

Diesen Erscheinungen gegenüber fallen die Veränderungen des Blutes weniger ins Gewicht, obwohl es ohne weiteres klar ist, daß eine immer mehr steigende Vermehrung der Leukocyten und dabei sinkende Zahl der Erythrocyten von durchaus ungünstiger Bedeutung sind.

Sind also zunehmende Vermehrung der Leukocyten und Verminderung der roten Zellen ganz eindeutige Zeichen von Verschlechterung, so kann man das Gegenteil bei Verringerung der Leukocytenzahl nicht ohne weiteres annehmen, denn es kommen im Verlaufe chronischer Leukämien Perioden verringerten Leukocytengehaltes vor, in denen eher eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu konstatieren ist, und es ist in solchen Zeiten nicht unwahrscheinlich, daß lediglich durch stärkeren Leukocytenzerfall im zirkulierenden Blute infolge irgend einer Schädlichkeit eine Verringerung der zirkulierenden Zellen eingetreten ist, ohne daß die leukämische Proliferation selbst irgendwie schwächer geworden wäre.

Nach der Morphologie der Zellen selbst ist die Prognose nicht zu stellen, denn wenn auch die lymphoiden Formen häufig akut und bösartig verlaufen, so gibt es doch hier ebenso wie bei den gemischtzelligen Formen eminent chronische Verlaufsweisen, und es lassen sich daher keine allgemeinen prognostischen Schlüsse aus diesen Befunden ableiten.

Die Therapie.

Die Behandlung der Leukämie zeigt seit kurzem nicht mehr das trostlose Bild völliger Aussichtslosigkeit, sondern es hat sich ein Weg gezeigt, auf dem in verhältnismäßig unschädlicher Weise gegenüber der erwähnten künstlichen Erzeugung von Infektionszuständen eine Verminderung und sogar ein Verschwinden der pathologischen Leukocytenformen im Blute unter gleichzeitigem Zurückgehen der allgemeinen

Krankheitserscheinungen sich erreichen läßt. Diesen Weg haben nicht die verfeinerten histologischen Forschungsergebnisse der letzten Jahre eröffnet, es sind auch, wie wir sahen, keine Entdeckungen auf dem ätiologischen Gebiete in neuester Zeit hervorgetreten, welche der Therapie als Wegweiser zu dienen vermöchten, und schließlich sind es am allerwenigsten gewisse neuere Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit gewesen, welche Licht auf die einzuschlagende Bahn der Therapie geworfen hätten, denn unzweifelhaft kann z. B. die Auffassung der Leukämie als einer Sarkomatose nicht ermutigend für therapeutische Bestrebungen wirken.

Es ist hier vielmehr wie so oft durch einfache Empirie eine Therapie angebahnt worden, welche nicht nur günstige Aussichten für die Herstellung der Kranken bietet, sondern nicht minder durch ihre interessanten Wirkungserscheinungen im Blute und den blutbildenden Organen eine große Bedeutung besitzt.

Es ist anscheinend nicht das Verdienst eines einzelnen Mannes, dem wir diesen Fortschritt verdanken, sondern verschiedene amerikanische Ärzte haben, vom Jahre 1902 angefangen, kurz hintereinander und anscheinend unabhängig voneinander Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie publiziert, welche in kurzer Frist eine große Zahl von Nachprüfungen hervorgerufen haben.

Die ersten Veröffentlichungen auf diesem Gebiete rühren von Childs, Dunn, Hett, Williams, Pusey und sodann von Senn her, dessen erste Arbeit aus dem Jahre 1903 den Vorzug hatte, mit großer Schnelligkeit durch Referate weithin bekannt zu werden, so daß unrichtigerweise diese neue Therapie bislang zumeist auf Senn allein als ihren Begründer zurückgeführt wird.

In der Folgezeit sind zahlreiche Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie publiziert worden, so daß zurzeit bereits ein ziemlich großes, aber zur definitiven Lösung vieler wichtiger Fragen noch keineswegs ausreichendes Beobachtungsmaterial vorliegt.

Die Röntgenstrahlen üben unzweifelhaft eine deletäre Wirkung auf die Leukocyten des zirkulierenden Blutes aus, so daß es bei Tieren möglich ist, durch fortgesetzte Bestrahlungen das Blut frei von Leukocyten zu machen.

Diese Wirkung kommt dadurch zustande, daß anscheinend sowohl im zirkulierenden Blute selbst durch Bildung eines Leukotoxins eine Auflösung der Leukocyten auftritt, als auch im Knochenmark eine ausgedehnte Zerstörung der farblosen Zellen bis zu ihrer völligen Vernichtung durch die Strahlenwirkung erzielt wird. Dabei ist es anscheinend gleichgültig, ob die Strahlen auf die Knochen direkt oder auf den Gesamtkörper gerichtet werden. Bei allen Untersuchungen hat

sich erwiesen, daß die Lymphocyten zuerst zerfallen und die granulierten Zellen resistenter sind.

Die Erfolge der Bestrahlung bei Leukämie deuten ebenfalls darauf hin, daß die Zerstörung der pathologisch proliferierten und ins Blut ausgeschwemmten Leukocyten teils in der Zirkulation selbst, teils im Knochenmarke und wohl auch in der Milz und in den Lymphdrüsen erfolgt.

Soviel sich bis jetzt urteilen läßt, treten die Verminderungen der Zahl der Leukocyten im leukämischen Blute bei der weitaus größten Mehrzahl der Fälle sowohl von gemischtzelliger wie von lymphoider Blutbeschaffenheit ein. Mißerfolge dürften vielleicht zum Teil auf nicht genügend erprobter Technik in der Applikation der Strahlen beruhen.

In den ersten Stunden nach den Bestrahlungen treten reaktive Vermehrungen der Leukocyten bis zu 70% ein, bei den späteren Bestrahlungen tritt dies nicht mehr so deutlich hervor. Ferner kommen reaktive Temperaturerhöhungen nach den Bestrahlungen bis zu 39° C vor.

Von den Leukocytenformen gehen anscheinend auch bei Leukämie zuerst die lymphoiden Formen zugrunde, später die granulierten.

Das Stadium der Erkrankung scheint mir keinen prinzipiellen Einfluß auf den Erfolg dieser Therapie zu haben, denn ich habe zwei Kranke beobachtet, welche sich in derartig extremen Zuständen von Kachexie, Anämie, Ödemen und Herzschwäche befanden, dabei in vorgerücktem Alter standen, so daß ich selbst in beiden Fällen die Bestrahlungen für aussichtslos hielt. Gerade diese beiden Kranken haben nun die günstigsten Erfolge gezeigt, der eine befindet sich noch in der Beobachtung, die Krankheitsgeschichte des anderen lasse ich in aller Kürze folgen.

Ein 56 Jahre alter Herr kam im Oktober 1904 von auswärts hierher mit hochgradiger Blässe, starken Ödemen des Leibes und der Beine, sehr abgemagert und dyspnoisch. Schon seit längerer Zeit war Leukämie bei ihm festgestellt worden. Ich fand in seinem Blute 1 Million roter, 1,25 Millionen weißer Blutkörperchen, und zwar waren letztere fast ausschließlich kleine und mittelgroße Lymphocyten, ferner fanden sich freie Kerne, dagegen waren granulierte Formen fast gar nicht vorhanden.

Obwohl der ganze Status des Kranken fast aussichtslos erschien, wurde doch mit den Bestrahlungen begonnen, und nach etwa 20 Sitzungen hatte sich das Allgemeinbefinden in der erfreulichsten Weise gebessert, die Ödeme waren geschwunden, die Herzkraft war gesteigert, der Appetit besser, und die Leukocyten gingen auf 8000 im Kubikmillimeter zurück. Gleichzeitig traten die großen Lymphocytenformen, sowie auch die freien Kerne vollständig zurück, die polynukleären Neutrophilen wurden zahlreicher, und schließlich, nachdem weiterhin noch mehrfache Bestrahlungen stattgefunden hatten, stellte sich ein völlig normales Blutbild her, welches ich bis zum Sommer 1905 laufend kontrollieren konnte.

Im Juni traten heftige exsudative hämorrhagische Pleuritiden auf, welche fünfmalige Entleerungen durch Punktion nötig machten, so daß Patient aufs äußerste geschwächt war. Es wurde darauf wieder mit den Röntgenbestrahlungen angefangen, worauf sofort wieder eine auffällige Besserung eintrat, so daß Patient täglich größere Spaziergänge machen und auch geistig arbeiten konnte. Dieser vortreffliche Zustand hat bei wöchentlich einmaliger Bestrahlung bis Ende 1906 angehalten, der Blutbefund war völlig normal. Erst vor kurzem ist der Exitus eingetreten, dessen Ursache mir unbekannt ist.

Zur Technik dieser Therapie gibt Herr Kollege Dr. Levy-Dorn, unter dessen spezieller Therapie die Mehrzahl meiner eigenen Patienten in ausgezeichneter Weise gebessert wurde, auf meine Bitte folgende Anweisung für die Applikation der Strahlen:

Die Röntgenstrahlen haben bei der Therapie der Blutkrankheiten die doppelte Aufgabe, erstens mit Schonung der Haut die blutbereitenden Organe und zweitens das kreisende Blut selbst in möglichster Ausdehnung zu treffen und zu verbessern.

Die Wirkung in die Tiefe wird am besten erreicht, indem man Strahlen von möglichst großer Durchdringungskraft und einem großen Abstande des Strahlenherdes von der Haut wählt. Die Schonung der Haut kann unter anderem auch dadurch vermehrt werden, daß man die inneren Organe von verschiedenen Stellen aus in Angriff nimmt. Der Aufgabe, möglichst viele Strahlen in den Körper und damit in das Blut zu leiten, wird nicht allein dadurch genügt, daß man die Intensität der Strahlen steigert, sondern auch, worauf merkwürdigerweise bisher nicht geachtet wurde, indem man die Bestrahlungsfläche vergrößert.

Die von mir in der Praxis bewährt gefundene Methode ist folgende: Die Entfernung der Röntgenröhre (Antikathode) von der Haut beträgt je nach der Leistungsfähigkeit des Instrumentariums und dem Umfange der Bestrahlungsfläche 25—50 cm.

Die Bestrahlungsfläche ist möglichst groß zu wählen, ihre Form ist am Rumpfe ebenso breit, wie lang, an den Extremitäten länger als breit. Das Rohr steht über dem Schnittpunkte der Diagonalen, der Durchmesser des Bestrahlungsfeldes beträgt 20—30 cm.

Die in jeder Sitzung verabfolgte Dosis beträgt etwa ein Siebentel des zulässigen Maximums, d. h. erst die siebenfache Menge würde eine Dermatitis ersten Grades hervorrufen. Nach dem Holzknechtschen Chromoradiometer handelt es sich dabei um $\frac{4-5}{7} H$ (Holzknechtsche Einheiten). Die Messung selbst kann jeder nach der ihm geläufigen Methode vornehmen. Maßgebend ist aber dafür die kürzeste Entfernung der Antikathode von der Haut.

Die verabfolgten Strahlen sind mittelhart (Nr. 10 und mehr nach dem Kryphoradiometer von Wehnelt).

Die Zahl der Sitzungen für jede bestrahlte Fläche übersteigt gewöhnlich nicht sechs, und zwar meist jeden zweiten Tag, mit je 10 Minuten Bestrahlungsdauer.

Aus eigener Beobachtung kann ich über mehr als zwanzig Fälle von Leukämie, darunter mehr mit lymphoidem als mit gemischtzelligem Blutbefunde berichten, welche fast alle in ausgezeichneter Weise auf die Bestrahlungen reagierten, indem der Blutbefund und das Allgemeinbefinden sich besserten, die Milzschwellungen zurückgingen, das Körper-

gewicht zunahm. Ein Versagen der Strahlenwirkung trat nur in zwei Fällen ein.

Über die Dauererfolge dieser Therapie läßt sich natürlich bei der Kürze der bisher zur Beobachtung verflossenen Zeit kein Urteil abgeben. Das häufige Auftreten von Rezidiven hängt vielleicht von der bisherigen noch nicht genügend erprobten Technik der Bestrahlung ab, jedenfalls liegt durchaus kein Grund vor, wegen des Auftretens von Rezidiven die ganze Behandlungsweise abfällig zu beurteilen, sondern es empfiehlt sich, einen Leukämischen, der mit dieser Therapie gebessert ist, dauernd in gewissen Zwischenräumen auf die Beschaffenheit seines Blutes zu kontrollieren und bei jeder Verschlechterung des Leukocytenbefundes durch neue Bestrahlungen einzugreifen, bevor wieder das Allgemeinbefinden gelitten hat.

In einigen Jahren wird sich, wenn diese Vorsichtsmaßregel befolgt wird, ein sicheres Urteil darüber gewinnen lassen, ob und unter welchen Spezialmaßregeln eine wirkliche Heilung der Leukämie zu erzielen ist.

Schon heute halte ich es nicht für richtig, die Bestrahlungen als einzige therapeutische Maßnahmen anzuwenden, sondern die folgenden allgemeinen therapeutischen Grundsätze, speziell die Arsenbehandlung müssen auch heute noch gleichzeitig mit aller Sorgfalt befolgt werden.

In erster Linie steht die Sorge für körperliche Ruhe, gute Pflege und geeignete Diät. Schon oben wurde erwähnt, daß die Kachexie viel schneller fortschreitet, wenn Leukämische ihrem Berufe nachgehen, und man sieht öfters beim Beginne einer Krankenhausbehandlung oder auch in der Familie, daß lediglich durch den Übergang von der körperlichen und geistigen Tätigkeit zur völligen Ruhe eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens erzielt wird.

Besonders in all den Fällen, die schon eine deutliche Abmagerung und sonstige Zeichen der Kachexie aufweisen, empfiehlt sich für den Anfang die volle körperliche Ruhe im Bette.

Gleichzeitig muß durch eine möglichst reichliche und leicht verdauliche Ernährung der allgemeinen Konsumption entgegengewirkt werden, und da Leukämische, wie wir sahen, häufig durchaus imstande sind, leichte Kost zu verdauen und zu assimilieren, so kann man tatsächlich häufig recht beträchtliche Gewichtszunahmen erzielen, die nicht nur auf einer Aufspeicherung von Fett beruhen, sondern mit gesteigerter Kraft und Leistungsfähigkeit einhergehen.

Eine besondere Kostform läßt sich für Leukämische kaum aufstellen, die Kranken müssen vielmehr eine gemischte Nahrung von leicht verdaulichen Eiweißstoffen, Vegetabilien und Fett erhalten, bei der auch

ein größeres Milchquantum, wie in allen ähnlichen Krankheitszuständen, von bester Wirkung ist. Bei Appetitmangel und dyspeptischen Beschwerden müssen zunächst, d. h. bevor man eine sonstige medikamentöse Therapie einschlägt, alle zur Beseitigung dieser Beschwerden nötigen Mittel angewandt werden, und besonders für regelmäßige Stuhlentleerung muß in erster Linie gesorgt werden. Da wir ein innerliches Heilmittel gegen Leukämie nicht besitzen, so ist die Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes die wichtigste Aufgabe der inneren Therapie.

Der Aufenthalt in einem milden, gesunden Klima, z. B. auf dem Lande, in einem der Mittelgebirge, z. B. im Harz, Thüringer Wald und Schwarzwald, auch an der Riviera und den oberitalienischen Seen ist von günstigem Einflusse auf das Allgemeinbefinden, doch muß bei der Wahl derartiger klimatischer Kurorte in erster Linie die Frage nach der Möglichkeit einer guten Verpflegung durch gute Küche ausschlaggebend sein.

Die Einwirkung von Medikamenten auf den Krankheitsverlauf im ganzen und auf die krankhafte Blutmischung im besonderen ist sehr unsicher. Am meisten wurde früher das Chinin gerühmt, welches besonders in den Fällen gute Wirkung erzielen sollte, welche auf der Basis einer chronischen Malaria entstanden waren, Fälle, die neuerdings, wo die Malaria bei uns so selten geworden ist, keine große Rolle mehr spielen.

Auch Eisen und Arsen sind empfohlen worden und wirken tatsächlich vorübergehend günstig auf das Allgemeinbefinden. Subkutane Arseninjektionen habe ich in den letzten Jahren mehrfach bis zu ziemlich hohen Dosen bei Leukämischen angewandt und hierbei in mehreren Fällen eine sehr günstige Besserung des Allgemeinbefindens, sowie auch Änderungen im Zellbefunde des Blutes gesehen, über die ich mir aber vorläufig noch kein bestimmtes Urteil erlauben kann, da sie nicht in einheitlicher Weise erfolgten.

Ein zeitweises Zurückgehen der Milz- und Drüsenschwellungen im Laufe der Eisen- und Arsentherapie ist oft zu beobachten, am deutlichsten aber fand ich diese Veränderungen mehrmals bei Anwendung großer Dosen von Jod, wobei sich in zwei Fällen ein auffälliges Zurückgehen der Zahl der kleinen Leukocytenformen im Blute beobachten ließ. Ich halte daher Kombinationen von Jod-, Arsen- und Eisenpräparaten, mit medizinfreien Perioden abwechselnd, für geeignet.

Von anderen Medikamenten wurden früher das Eukalyptusöl und Piperin als milzverkleinernde Mittel anempfohlen und wurden zusammen mit Chinin und Wachs als Pillen längere Zeit hindurch genommen. Von Vehsemeyer wurden Darmantiseptika, wie Kreosot usw., empfohlen und dazu Stomachica, wie Tinctura Berberidis vulgaris und Berberinum sulfuricum.

Sauerstoffinhalationen wurden vor einigen Jahren von Sticker, Eikenbusch u. a. eindringend empfohlen, um die Oxydationen zu steigern, sie haben sich indes bei Leukämie keineswegs bewährt.

Durch Transfusionen von gesundem Blute versuchte Mosler eine Besserung der leukämischen Blutveränderungen zu erzielen, und er sah nach Transfusion großer Blutmengen (180 ccm) eine vorübergehende Verkleinerung der Milz und Verringerung der Leukocyten. Indes ließ sich auch durch wiederholte Transfusionen eine Heilung nicht erzielen.

Die vergeblichen Versuche, durch Injektionen von reizenden Stoffen wie Spermin, Zimtsäure, Terpentinöl eine Änderung des Blutbefundes zu bewirken, sind oben bereits erwähnt worden.

Durch äußere Eingriffe versuchte man früher verkleinernd auf die Milz einzuwirken und wandte hierzu die kalte Dusche auf die Milzgegend oder Faradisationen an. Schließlich sind noch die Versuche verschiedener Autoren zu erwähnen, die Leukämie durch **Exstirpation der Milz** operativ zu heilen, Versuche, die nach den heutigen Kenntnissen von dem Wesen der Leukämie schon a priori eher geeignet sein dürften, die Krankheit ungünstig zu beeinflussen. Die ältere Literatur hierüber, welche nur von Todesfällen berichtete, findet sich in dem Werke von Mosler, die neuere Literatur, welche trotz der verbesserten chirurgischen Technik keine wirklich sicheren Besserungen oder gar Heilungen, sondern in den meisten Fällen eine Beschleunigung des tödlichen Ausganges durch die Operation erkennen läßt, findet sich bei Lindner zusammengestellt, welcher selbst eine große Milz exstipierte, deren leukämische Natur erst bei resp. nach der Operation festgestellt wurde. Die Kranke blieb am Leben, die Leukämie selbst wurde nicht beeinflußt.

Ganz aussichtslos ist die Therapie der akuten Leukämien, denn nichts vermag den malignen Verlauf dieser Prozesse aufzuhalten, ja selbst eine Beeinflussung der Temperatursteigerungen durch verschiedenartige Antipyretica ist, wie ich mich selbst überzeugt habe, kaum andeutungsweise zu erreichen.

Von keinem der Beobachter, die über diese akuten Formen berichtet haben, ist ein therapeutisches Verfahren mitgeteilt worden, das die Bösartigkeit des Verlaufes dieser Formen zu mildern imstande wäre, und auch die Röntgenbestrahlung, welche ich in letzter Zeit bei einem derartigen Falle anwandte, führte zwar anfänglich scheinbar zu einer Besserung des Allgemeinbefindens, doch blieben die Leukocyten fast unverändert an Zahl und der Tod trat ca. 4 Wochen nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen ein.

VIII. Kapitel.

Die pseudoleukämischen Erkrankungen.

Die Krankheitsbilder, welche man heute unter dem Begriffe der Pseudoleukämie zusammenfaßt, sind auch den älteren Ärzten nicht unbekannt gewesen, und manches von dem, was früher als skrophulöse Drüsenschwellung mit Anämie und Kachexie beschrieben worden ist, dürfte zu diesem Kapitel gehören. In schärferer Weise schied Hodgkin im Jahre 1832 die einfachen symptomatischen Drüsenschwellungen von solchen Krankheitsbildern, bei denen multiple Drüsentumoren im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes standen, das mit allgemeiner Kachexie meist zum tödlichen Ausgange führte. Sicher sind bei den Beobachtungen von Hodgkin keine einheitlichen anatomischen Veränderungen der Drüsen vorhanden gewesen, sondern dieser Autor hat vornehmlich ein klinisches Krankheitsbild aufgestellt, und die erkrankten Drüsen selbst dürften in seiner Kasuistik teils einfache Hyperplasien, teils gummöser, tuberkulöser oder sonstiger neoplastischer Natur gewesen sein.

Das Charakteristische des Krankheitsbildes ist aber von Hodgkin richtig erfaßt worden, denn dasselbe besteht erstens in dem Auftreten multipler Lymphdrüsenschwellungen von häufig enormer Größe mit der Neigung zu fortschreitender Schwellung benachbarter und entlegener Drüsen, zweitens in der Neigung zur Bildung lymphatischer Metastasen in den inneren Organen und drittens in dem Auftreten **einer progredienten Kachexie.**

Die Bezeichnung „Pseudoleukämie", d. h. „falsche Leukämie", entstand, als man nach der epochemachenden Entdeckung der leukämischen Blutveränderungen Krankheitsfälle beobachtete, welche der Leukämie in vielen Punkten ähnlich waren, sich aber in auffälliger Weise dadurch unterschieden, daß das Charakteristikum der leukämischen Blutveränderung, nämlich die starke Vermehrung der Leukocyten fehlte. Von vornherein war es klar, daß der Begriff „Pseudoleukämie" nur ein Notbegriff sein konnte, da er lediglich etwas Negatives bezeichnet, aber keinen positiven Hinweis auf die Natur der Erkrankung bietet. Wenn dieser Begriff sich trotzdem nahezu 40 Jahre lang in der Literatur erhalten hat, so beweist dies, daß man bis heute noch keine positive Formel gefunden hat, die in wirklich befriedigender

Weise die hier in Betracht kommenden Krankheitsbilder zu charakterisieren vermöchte, und durch diese Unklarheit der Definition des Krankheitsbegriffes ist es schließlich so weit gekommen, daß Virchow mit vollem Rechte die Pseudoleukämie für einen „Mischmasch" erklärte, in welchen alle die Fälle, die man sonst nicht unterbringen könne, hineingebracht worden seien.

Bekanntlich hat es nicht an Namen gefehlt, um die in dieses Gebiet gehörigen Krankheiten zu charakterisieren. Als wichtigste unter ihnen seien angeführt: Hodgkins disease, Pseudoleukämie (Cohnheim); Adénie (Trousseau); Lymphadénie aleucémique (Gilbert); Lymphosarkom (Virchow); Lymphadenom (Cornil und Ranvier); Malignes Lymphom (Billroth); Anaemia splenica (Griesinger, Strümpell); Anaemia lymphatica (Wilks).

Wie man sieht, ist eine derartig bunte Nomenklatur entstanden, daß man schon hieraus mit Sicherheit entnehmen kann, daß die einzelnen Autoren verschiedene pathologische Zustände im Auge gehabt haben. Immerhin ist eine Verständigung nicht so schwierig, wenn man sich streng an die alte Cohnheimsche Begriffsbestimmung hält, wonach **Pseudoleukämie ein Krankheitsbild ist, welches in seinen Erscheinungen (Drüsenschwellungen, Milztumor und progredienter Kachexie) der Leukämie gleicht, prinzipiell aber durch das Fehlen des leukämischen Blutbefundes von dieser unterschieden ist.** Diese Definition läßt sich auch heute noch vom klinischen und auch vom anatomischen Standpunkte aus aufrecht erhalten, unbeschadet der Tatsache, daß Übergänge dieser Erkrankungen in echte Leukämie ganz vereinzelt beobachtet worden sind.

Die Pseudoleukämiefrage ist nun aber dadurch kompliziert worden, daß man neuerdings gerade entgegengesetzt zu der ursprünglichen Definition **auch solche Erkrankungen als Pseudoleukämie bezeichnet hat, welche in ihren äusseren Erscheinungen gar nichts mit Leukämie gemeinsam haben, dagegen einzig im Blute Ähnlichkeiten mit der leukämischen Zellvermehrung aufweisen.** Es ist klar, daß durch das Zusammenwerfen dieser zwei diametral entgegengesetzten Kriterien das Verständnis des Begriffes Pseudoleukämie aufs äußerste erschwert ist. Während wir es bei der ersteren Gruppe mit hyperplastischen Wucherungen der normalen Gewebselemente der Lymphdrüsen und der Milz zu tun haben, handelt es sich bei der zweiten Gruppe um echte Geschwülste oder chronische Entzündungen des Knochenmarkes, welche in leicht verständlicher Weise zu einer Ausschwemmung atypischer Leukocyten in die Blutbahn führen können, seltener sind es Tumoren des lymphatischen Apparates, welche in ähnlicher Weise wirken können.

Ich bestreite nicht, daß es möglich ist, alle Erkrankungen der drei wichtigsten hämatopoetischen Systeme, des Markes, der Lymphdrüsen und der Milz vom rein hämatologischen Gesichtspunkte aus zusammenzufassen, nur scheint mir einstweilen die Kasuistik aller dieser recht seltenen Erkrankungsformen noch viel zu spärlich zu sein, und auch die histologischen Untersuchungen sowie die Blutveränderungen noch keineswegs so geklärt zu sein, daß es geboten wäre, den eingebürgerten Begriff der Pseudoleukämie aufzugeben oder durch ganz heterogene Dinge zu verwischen.

Wir werden demgemäß im Sinne der ersten Definition als Pseudoleukämien die generalisierten Lymphome mit bestimmtem klinisch einheitlichem Verlaufe, sowie die völlig in Parallele zu stellenden bösartigen Splenomegalien behandeln und diesen gegenüber diejenigen Erkrankungen zusammenstellen, welche den hämatopoetischen Apparat in nicht generalisierter Weise befallen und unter Umständen zu einem leukämoiden Blutbefunde führen können.

1. Pseudoleukämie.

(Generalisierte Lymphomatose mit typischem Krankheitsverlaufe.)

Statistik und Ätiologie.

Eine ganz sichere Statistik über das Vorkommen dieser Krankheitsformen ist einstweilen nicht möglich, da manche Autoren, wie schon erwähnt wurde, unter „Pseudoleukämie" verschiedenartige Krankheitsbilder einbegriffen haben, die nicht hierher gehören, sondern zumeist in das Gebiet der malignen Tumoren einzureihen sein dürften, und es geben daher auch die folgenden Zahlen von Meyer und Falkenthal nur ein ungefähres Bild dieser Verhältnisse.

Nach Mayer kommt Pseudoleukämie vor:

im	Alter	von	1—10	Jahren	in	11	Fällen
„	„	„	10—20	„	„	7	„
„	„	„	20—30	„	„	12	„
„	„	„	30—40	„	„	14	„
„	„	„	40—50	„	„	12	„
„	„	„	50—60	„	„	9	„
„	„	„	60—80	„	„	11	„

Während nach dieser Statistik das mittlere und höhere Alter stärker betroffen erscheint, ergibt sich aus der folgenden Zusammenstellung von Falkenthal ein häufigeres Vorkommen im jugendlichen Alter. Nach diesem Autor waren erkrankt:

im	Alter	von	0—5	Jahren	8	Personen
„	„	„	6—10	„	11	„
„	„	„	11—15	„	2	„
„	„	„	16—20	„	1	„
„	„	„	21—30	„	6	„
„	„	„	31—40	„	2	„
„	„	„	41—50	„	3	„
„	„	„	51—60	„	7	„

Es zeigt sich mithin, daß die Krankheit in allen Lebensaltern zur Beobachtung kommt.

Über die Häufigkeit der Erkrankung bei den Geschlechtern lauten die Angaben der Autoren übereinstimmend dahin, daß Männer bei weitem häufiger betroffen sind, als Frauen. In der Statistik von Mayer waren 52 Männer und 24 Frauen, bei Falkenthal 25 Männer und 13 Frauen enthalten, und ähnlich lauten auch die Angaben anderer Autoren, so daß man annehmen kann, daß im Mittel ein Verhältnis in den Erkrankungen zwischen Männern und Frauen von 2 : 1 besteht.

Über Vererbung und familiäres Vorkommen ist bei dieser Krankheit so gut wie nichts bekannt. Senator berichtet über gleichzeitiges Vorkommen von Pseudoleukämie bei einem kindlichen Geschwisterpaar, von denen das eine Kind später leukämisch wurde, doch ist diese Beobachtung nach unsern heutigen Anschauungen nicht einwandsfrei.

Disponierende Ursachen für die Entstehung des Leidens sind von zahlreichen Autoren angenommen worden, und mir scheinen von diesen die wichtigsten zu sein, auf welche schon Trousseau aufmerksam machte, daß nämlich entzündliche Lymphdrüsenschwellungen im Gefolge von chronischen Ohrenentzündungen mit Ausfluß aus den Ohren, ferner infolge von Entzündungen im Gebiete der oberen Luftwege den Anstoß zur Entstehung des Leidens geben können.

So wenig derartige sekundäre Lymphdrüsenschwellungen, ebenso wie solche im Gefolge von Syphilis, Tuberkulose, Rachitis, Typhus, Diphtheritis usw. von vornherein mit dem Krankheitsbilde der Pseudoleukämie etwas zu tun haben, so sehr ist der Anspruch von Billroth noch heute zu beherzigen, **dass man einer Drüsenschwellung von vornherein nie ansehen könne, was schliesslich aus ihr werden wird.** Mit andern Worten, man kann niemals sicher wissen, ob solche sekundären chronischen Drüsenschwellungen, die gerade am Halse so häufig als Folgen entzündlicher Prozesse in der Mundhöhle, den Tonsillen, dem Pharynx, am Unterkiefer und im Gehörorgan auftreten, zum Ausgangspunkte einer allgemeinen Drüsenerkrankung pseudoleukämischen Charakters werden.

Auch das Überstehen von Malaria wird als disponierendes Moment angesehen. Auf den nahen Zusammenhang mancher Fälle mit Tuberkulose werden wir weiterhin ausführlich zurückkommen. Im Kindesalter spielt das Überstehen von Rachitis, Skrophulose, Keuchhusten eine Rolle.

Daß allen diesen Krankheiten eine gewisse disponierende Rolle für die Entstehung der Pseudoleukämie zuzuschreiben ist, dürfte kaum zweifelhaft sein, und zwar kann man annehmen, daß neben Schwächungen des allgemeinen Kräftezustandes vornehmlich Reizungen des lymphatischen Apparates an irgend einer Körperstelle, vielleicht auch Hyperplasien der Milz eine Disposition für diese Krankheit schaffen.

Es gibt indes auch nicht wenig Fälle, bei denen von einer vorausgegangenen allgemeinen Schwächung keine Rede ist, wo sich die Krankheit vielmehr in der blühendsten Gesundheit entwickelt, wie ich erst vor kurzem bei einem jungen Manne von 24 Jahren beobachtete, der seine Militärzeit in ungestörtem Wohlbefinden absolviert hatte und kurze Zeit darauf ohne jede interkurrente Krankheit an schwerer Pseudoleukämie erkrankte, nachdem längere Zeit eine völlig indolente Drüsenschwellung am Halse symptomlos bestanden hatte.

Das Auftreten von fieberhaften Temperatursteigerungen bei vielen dieser Kranken hat seit längerer Zeit den Gedanken nahegelegt, daß es sich bei dieser Krankheit um **die Wirkung parasitärer Infektionen** handeln könne, zumal manche septikopyämischen Erkrankungen ebenfalls zu multipler Lymphadenitis führen können. Besonders die später zu erwähnenden Fälle mit zyklischem Fieberverlaufe, auf welche Pel zuerst aufmerksam gemacht hat, werden von diesem Autor für infektiösen Ursprunges gehalten. Auch andere Autoren halten, wie das Trousseau zuerst aussprach, die Pseudoleukämie für eine Infektionskrankheit, und man hat demgemäß das Blut und die Lymphomknoten derartiger Kranker schon seit längerer Zeit vielfach auf Anwesenheit von Bakterien untersucht.

Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß es ein spezifisches Bakterium als Erreger von pseudoleukämischer Drüsenhyperplasie sicher nicht gibt, daß wahrscheinlich in der größten Mehrzahl der Fälle die Generalisation der Drüsenschwellungen ohne eine Einwirkung der entzündungserregenden Bakterien vor sich geht, so daß gelegentliche Befunde solcher Bakterien am ehesten als akzidentelle Infektionen anzusehen sind. Dabei ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß der allererste Anstoß zur Entwicklung der Krankheit durch einen der genannten Mikroorganismen gegeben sein kann, die von einem lokalen Entzündungsherde, z. B am Halse zunächst eine circumscripte Lymphadenitis colli hervorrufen können, welche vielleicht erst nach Monaten oder Jahren zum Ausgangspunkte des pseudoleukämischen Leidens werden kann, wobei allerdings von einer Wirkung dieser Bakterien selbst keine Rede mehr sein kann.

Die Rolle, welche die Tuberkelbazillen in einer gewissen Zahl der Krankheitsfälle spielen, wird uns weiterhin speziell beschäftigen, nur so viel sei schon hier erwähnt, daß auch diese Bakterien nicht als spezifische Erreger pseudoleukämischer Erkrankungen angesehen werden können, so daß wir mit Sicherheit schließen können, daß die Pseudoleukämie keine Infektionskrankheit im gewöhnlichen Sinne des Wortes ist.

Daß es eine ganze Reihe disponierender Schädlichkeiten gibt und daß hierbei auch Bakterien eine Rolle spielen, insofern sie zu lokaler Infektion mancher Teile des lymphatischen Systems führen können, geht aus diesem Abschnitte hervor, wie sich aber hieraus das Krankheitsbild der Pseudoleukämien entwickelt, läßt sich erst nach der Kenntnis des ganzen klinischen Verlaufes mit einiger Sicherheit erschließen.

Die Symptome der Krankheit.

Die Entwicklung des Leidens geht bei der größten Mehrzahl der Fälle in schleichender Weise vor sich, derartig, daß zunächst eine Gruppe von Drüsen oder auch eine einzelne Drüse anschwillt und zunächst, ohne weitere Krankheitserscheinungen zu machen, in diesem Zustande verharrt. Dieses Stadium ist schon von Trousseau als **erste Periode** der Krankheit, als „Période latente" erkannt worden, und von den meisten Autoren auf diesem Gebiete wird angegeben, daß solitäre Drüsenschwellungen dem Ausbruche des Leidens vorangingen. In diesem Stadium bieten weder die Drüsen, noch der sonstige Organismus besondere krankhafte Veränderungen dar, und niemand kann, wie schon Billroth bemerkte, ihnen in diesem Stadium ansehen, ob sie den Beginn einer malignen generalisierten Lymphadenitis bilden, oder ob sie abschwellen, verkäsen, vereitern oder durch fibröse Umwandlung veröden werden.

Alle Angaben, welche in der bisherigen Literatur über „akute" Pseudoleukämie veröffentlicht worden sind, halten einer Kritik nicht stand. Die meisten Autoren auf diesem Gebiete beschreiben hierunter nicht solche Fälle, welche akut verlaufen sind, sondern welche akut begonnen haben, bei denen also plötzlich multiple lymphatische Schwellungen mit folgender Kachexie auftraten. Es ist indes in keinem dieser scheinbar akut aufgetretenen Fälle nachgewiesen, daß die lymphatischen Apparate vorher wirklich gesund waren, sondern es ist sehr wahrscheinlich, daß in diesen Fällen entweder Drüsenschwellungen symptomlos und von dem Kranken unbemerkt bestanden haben, oder daß lymphatische Apparate der innern Organe erkrankt waren, die sich der Diagnose vollständig entzogen.

Das plötzliche Einsetzen der allgemeinen Drüsenschwellungen ist schon von Trousseau beobachtet worden, aber mit Recht nicht als erster Beginn der Erkrankung, sondern als seltener stürmischer Be-

ginn des **zweiten Krankheitsstadiums**, der „Période progressive de généralisation et d'état“ aufgefaßt worden.

Häufiger setzt dieses zweite Stadium der Krankheit allmählich ein, es tritt ein Wachstum in den Drüsen der Nachbarschaft der primär geschwollenen Drüsen ein und, da diese, wie wir sahen, besonders häufig am Halse sitzen, so ist auch in den späteren Stadien die Halsgegend durch ganz besonders massenhafte und große Drüsentumoren ausgezeichnet, die als seitliche dicke Wülste in hohem Grade das Gesicht entstellen können. Die Mehrzahl der Autoren betont das besonders starke Ergriffensein der Halsdrüsen, und Winiwarter macht auf die starke Schwellung speziell der Kieferwinkeldrüsen, welche zum Teil mit den Tonsillen in Verbindung stehen, aufmerksam.

Weiter sind in den meisten Fällen axillare und inguinale Drüsenschwellungen vorhanden, und an den inneren Drüsen lassen sich Schwellungen der mediastinalen, bronchialen, retroperitonealen und mesenterialen Drüsen zum Teil palpatorisch oder perkutorisch nachweisen, zum Teil können sie erst bei der Obduktion mit Sicherheit festgestellt werden, ebenso wie die sonstigen Schwellungen innerer lymphatischer Organe.

Alle diese Drüsenschwellungen sind dadurch charakterisiert, daß sie innerhalb der Drüsenkapseln begrenzt bleiben, die Kapsel nicht durchbrechen und nicht nach Art maligner Geschwülste auf die Nachbarschaft übergreifen. Es lassen sich daher in den Drüsenpaketen einzelne rundliche oder unregelmäßig geformte Knoten leicht palpieren, die sich alle von den Nachbargeweben scharf absetzen. Nach der Freiparierung eines solchen großen Drüsenpaketes zeigt sich sehr deutlich, daß dasselbe aus einem Convolut oft geradezu massenhafter einzelner Drüsenknollen besteht.

Diese Drüsentumoren sind meist schmerzlos, ihre Konsistenz ist verschieden, in einigen Fällen hart, in andern weich, doch ist es nicht gerechtfertigt, wie man zeitweilig versucht hat, eine harte Form der Lymphdrüsentumoren einer weichen Form gegenüberzustellen, da die Konsistenz der Drüsen bei einem und demselben Patienten im Laufe der Krankheit sich ändern kann und da Übergangsformen vorkommen, von denen man nicht sicher sagen kann, ob sie zu der weichen oder harten Form gehören.

Drucksymptome von seiten der Drüsentumoren können sowohl durch die äußerlich palpablen, wie auch durch die in den Körperhöhlen vorhandenen Tumoren hervorgerufen werden. So können z. B. am Halse und in der oberen Brustapertur durch Druck auf die Trachea Stenosenerscheinungen, durch Druck auf die großen venösen Stämme cyanotische Stauungen am Kopfe, durch Druck auf den Vagus Verlangsamungen oder in späteren Stadien Beschleunigungen der Herzaktion hervorgerufen

werden. Druckerscheinungen von seiten der inneren Drüsen können in mannigfacher Weise auftreten. Bemerkenswert ist, daß Schmerzempfindungen sich im Gegensatz zu andern Tumoren bei unsern Drüsentumoren nur selten finden. Der Grund hierfür liegt jedenfalls darin, daß diese Drüsen wohl einen Druck auf die Nerven ausüben, aber nicht auf die Substanz der Nerven selbst übergreifen.

Die Milz ist in jedem Falle mehr oder weniger stark geschwollen, erreicht jedoch sehr selten so enorme Dimensionen wie bei Leukämie.

Neben den Erscheinungen von seiten des lymphatischen Apparates ist als wichtigstes Symptom die **Kachexie** anzusehen. Dieses Symptom gehört durchaus zu den charakteristischen Merkmalen der Krankheit, es entwickelt sich meist ebenso schleichend und vorwärtsschreitend wie die Drüsenschwellungen und fällt auch zeitlich mit dem Auftreten der Generalisation der Lymphome zusammen, wie sich bei genauer Erforschung der Anamnese dieser Kranken ergibt, denn man erfährt hier meist mit großer Bestimmtheit, daß sich mit dem Auftreten der verschiedenen Drüsenschwellungen gleichzeitig eine Abnahme der Kraft und Leistungsfähigkeit, häufig auch des Körpergewichtes bemerkbar gemacht hat.

Ich halte es daher nicht für richtig, nach Trousseau eine „Periode cachectique" als drittes Stadium gesondert aufzustellen, sondern glaube, daß beide Hauptsymptome der Krankheit: allgemeine Drüsenschwellung und Kachexie parallele Äußerungen des eigentlichen krankhaften Prozesses sind.

Eiweiß-Ausscheidungen können bei manchen Patienten, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, jahrelang vollständig fehlen und, soweit sich dies aus den sonstigen Mitteilungen beurteilen läßt, ist eine mehr als vorübergehende Albuminurie in der Regel als Folge weit vorgeschrittener Kachexie zu betrachten. Vorübergehend findet sie sich besonders in den febrilen Perioden der Krankheit.

Hydropische Anschwellungen der Haut sind an den verschiedensten Stellen, z. B. im Gesicht, an den Augenlidern, den unteren Extremitäten und am Skrotum beobachtet worden, ebenso hydropische Ergüsse in die Pleura- und die Peritonealhöhle. Zum Teil mögen diese Hydropsien durch Druck auf die Lymphgefäße, zum Teil aber auch, wie Langhans annimmt, durch Induration der Drüsen und Hemmung des Rückflusses der Lymphe hervorgerufen werden.

Da man derartige Ödeme aber in den früheren Stadien trotz starker Drüsenschwellungen selten, und besonders selten in größerer Ausdehnung beobachtet, so wird man nicht fehl gehen, wenn man ihr Auftreten ebenfalls zum Teil als eine Folge der fortschreitenden Kachexie auffaßt.

Dasselbe gilt für die Entwicklung hämorrhagischer Diathesen, welche sich bei Pseudoleukämischen in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung zuerst in retinalen Blutungen, später in solchen der verschiedenen Schleimhäute, sowie auch der äußeren Haut dokumentieren. Auch diese Phänomene sprechen für die Wirksamkeit deletärer Stoffe in der Zirkulation.

Das Auftreten von Fieber gehört zu den gewöhnlichsten Symptomen der Pseudoleukämie, und es dürften sich bei genauer Erhebung der Anamnese und bei dauernder Beobachtung wohl nur selten Fälle finden, die gänzlich fieberfrei verlaufen. Monatelang fieberfreie Pausen sind häufige Erscheinungen, so daß aus kürzeren Beobachtungen keine sicheren Schlüsse hierüber zu ziehen sind. Bei den Fällen eigener Beobachtung ist mir keiner vorgekommen, der völlig fieberfrei verlaufen wäre.

In manchen Fällen bestehen fieberhafte Temperatursteigerungen, welche einen eigenartigen, auf- und absteigenden, sowie rekurrierenden Typus zeigen können. Ebstein hat geglaubt, hiernach einen besonderen Typus der Pseudoleukämie als „chronisches Rückfallfieber" aufstellen zu sollen. Indes haben die neueren Beobachtungen ergeben, daß hierzu keine Berechtigung vorliegt, denn von verschiedenen Autoren sind ganz analoge Fiebertypen im Verlaufe von Sarkomen und Karzinomen der Lymphdrüsen, sowie auch der Leber und anderer innerer Organe beobachtet worden, so daß dieser Fiebertypus für keine bestimmte Form von Drüsenerkrankung charakteristisch ist.

Symptome von seiten der Haut kommen außerordentlich häufig vor. Außer der Blässe der Haut, welche in sehr verschiedener Intensität vorhanden sein und manchmal ganz fehlen kann, findet sich öfters ein fahles, ins Graue spielendes Kolorit, welches an perniziöse Anämie erinnert, seltener ist ein deutlicher Ikterus vorhanden.

Eine dunkle Hautpigmentierung, Melanose, kann eine Folge der Arsentherapie sein (Arsenmelanose), sie kann ferner Folge des Kratzens wegen starken Hautjuckens sein, da manche Kranke an prurigoähnlichen Affektionen leiden, die lebhaften Juckreiz verursachen.

Pemphigus und Furunculosis, Purpura und Miliaria sind beobachtet worden, ferner Knötchenbildungen in der Haut und tumorartige Bildungen, welche denjenigen bei chronischer lymphoider Leukämie gleichen.

Hartnäckige Akne beobachtete ich bei zwei Kranken, und in einem Falle akneähnliche derbe Knötchen, welche disseminiert an der Brust auftraten, weiterhin zerfielen und eine schmierige Wundfläche darboten,

deren Wände immer weiter zerfielen, so daß schließlich umfangreiche Substanzdefekte bis tief in die Subkutis entstanden.

Von seiten der Lunge können Respirationsstörungen auftreten, die sich häufig durch Druckwirkungen geschwollener mediastinaler oder bronchialer Drüsen erklären lassen. Ebenso sind pleurale hydropische Ergüsse in den vorgeschrittenen Stadien wohl zum Teil auf Druckwirkungen auf die Lymphstämme zurückzuführen.

Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit können im Anfange ebenfalls aus Druckwirkungen hergeleitet werden, wenn der Vagus am Halse komprimiert wird, später können sich bei zunehmender Kachexie Degenerationen des Myocard mit Irregularität und Schwäche des Pulses entwickeln.

Die Magendarmtätigkeit ist in manchen Fällen gestört. Appetitlosigkeit, Gefühle von Vollsein im Leibe werden geklagt. Es bestehen oft Durchfälle, abwechselnd mit Perioden von Verstopfung.

In drei Fällen eigener Beobachtung, von denen der eine tödlich verlief, war bei wiederholter Untersuchung freie Salzsäuure im Mageninhalte in mittlerer Menge vorhanden.

Leberschwellungen sind häufig nachweisbar.

Im übrigen können metastasische Lymphome in allen inneren Organen: Gehirn, Herzmuskel, Lunge, Leber, Nieren usw. lokale Störungen hervorrufen.

Das Verhalten des Blutes.

In den ersten Stadien der pseudoleukämischen Erkrankung ist die Blutmischung häufig nur wenig alteriert. Mit dem Fortschreiten des Prozesses tritt eine allmählich zunehmende Anämie ein, welche zu Herabsetzung des spezifischen Gewichtes und der Färbekraft des Blutes führt.

Die roten Blutkörperchen zeigen eine Abnahme der Zahl, welche sich um so stärker ausspricht, je schwerer die Zeichen der Anämie und Kachexie bei den Kranken ausgeprägt sind. Im Beginne können die Zahlen völlig innerhalb der physiologischen Breite liegen, und auch sub finem vitae sinken sie nicht zu so extrem niedrigen Werten, wie bei der perniziösen Anämie.

Morphologisch zeigen sich hier ebenfalls sehr viel geringere Abweichungen als bei anderen schwereren Anämien.

Das Auftreten von Mikro- und Makrocyten, ebenso von Poikilocyten wird immer erst in vorgeschrittenen Stadien beobachtet und auch dann nur in geringem Maße, ebenso gehört das Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den seltenen Erscheinungen in

den späteren Stadien, und auch körnig degenerierte Zellen finden sich nur spärlich.

Der Hämoglobingehalt ist in denjenigen Fällen, welche ausgesprochene Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen zeigen, etwa in demselben Maße herabgesetzt, wie die Zahl der Erythrocyten; es zeigt sich also hierin, daß die vorhandenen roten Blutkörperchen nicht wesentlich in ihrer Zusammensetzung geändert sind.

Über das Verhalten der Leukocyten bei dieser Erkrankung ist bereits gesagt, daß die Diagnose des ganzen Krankheitszustandes auf dem Nachweis des Fehlens einer Leukocythämie basiert, es genügt in einfachen Fällen schon die Besichtigung eines frischen Blutpräparates unter dem Mikroskope ohne irgend welche Instrumente zur Zählung, um die aleukämische Beschaffenheit desselben festzustellen.

Die Leukocyten zeigen ein wechselndes Verhalten, sowohl in bezug auf ihre Mengenverhältnisse wie auch auf die Formen. Sehr häufig beobachtet man mäßige Vermehrung der Leukocyten, und zwar erscheint mir nach mehreren eigenen Beobachtungen die Leukocytenvermehrung mit Verschlechterung des Krankheitsbildes, besonders auch mit interkurrenten Fieberbewegungen zusammenfallen, während in Zeiten der Besserung, ganz besonders wenn sich die Drüsen infolge der Therapie oder spontan verkleinern, die Leukocyten an Zahl abnehmen.

In bezug auf das Vorkommen der einzelnen Leukocytenarten ist neuerdings von Ehrlich-Pincus der Satz aufgestellt worden, daß, wenn auch keine absolute Leukocytenvermehrung vorliege, doch eine relative Lymphocytenvermehrung bei diesen Fällen auftrete, so daß das Verhältnis von Lymphocyten zu polynukleären statt der normalen Zahl 1 : 3 umgekehrt auf 2—3 : 1 steigt. Die genannten Autoren sehen in dieser relativen Lymphocytenvermehrung das Charakteristikum der „wirklichen“ Pseudoleukämie im Gegensatz zu Sarkomatose und anderen Lymphombildungen.

Diese Angaben sind indes von anderen Autoren nicht bestätigt worden, vielmehr kommt auch bei unkomplizierter Lymphomatose zumeist eine leichte neutrophile Leukocytose zur Beobachtung.

Es bietet demnach der Leukocytenbefund keine charakteristischen und für die Diagnose verwendbaren Merkmale dar.

Der Verlauf der Krankheit.

Schon oben wurde hervorgehoben, daß die Pseudoleukämie in manchen Fällen einen scheinbar akuten Beginn zeigt, indem verhältnismäßig rasch eine allgemeine Schwellung der Drüsen zur Entwicklung kommt, doch dürfen wir, wie erwähnt, dieses Ereignis in der Regel nicht als den Beginn der Krankheit ansehen, da lokale Drüsenschwellungen als Vorläufer wohl in jedem Falle schon mehr oder minder lange Zeit bestanden haben dürften.

Ein akuter Verlauf dieser Krankheit dürfte bisher mit Sicherheit noch nicht beobachtet sein, denn es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei derartigen Fällen um sekundäre multiple Lymphdrüseninfektionen bei bakteriellen Krankheiten irgend welcher Art handelt, die nach ihrem Grundleiden als symptomatische Drüsenentzündungen anzusehen sind. Zu dem ganzen Wesen unserer Krankheit gehört ein chronischer Verlauf, der sich in ganz verschiedenartiger Weise über Monate und Jahre erstrecken kann, mit kürzeren oder längeren Perioden guten Allgemeinbefindens einhergeht, schließlich aber doch in der Mehrzahl der Fälle zum Tode führt.

Die Perioden des Wohlbefindens fallen zumeist mit einer Verkleinerung und Verhärtung der Drüsen zusammen, das subjektive Befinden und der Kräftezustand heben sich in dieser Zeit, das Blut nimmt an Eiweißgehalt und Erythrocyten zu und die Temperatur ist normal. In einzelnen, allerdings nicht sehr häufigen Fällen, gehen die Drüsenschwellungen bis auf geringe Reste vollständig zurück, und die Kranken fühlen sich gesund und arbeitsfähig, indes selbst diese günstigen Erfolge sind manchmal trügerisch, denn es kommt nicht selten vor, daß nach längerer Zeit völligen Wohlbefindens oft ganz plötzlich die geringfügigen restierenden Drüsenknoten zu schwellen beginnen und sich in kurzer Frist wieder zu der früheren Mächtigkeit entwickeln.

Derartige überraschende Wechsel in den Erscheinungen sind keine Seltenheiten, und man muß daher mit der Erklärung von Heilungen sehr vorsichtig sein, da Rezidive noch nach längerer Zeit auftreten können.

Die Diagnose.

Es ist kein Zweifel, daß die richtige Auffassung der verschiedenartigen Erscheinungsformen bei chronischen Drüsenschwellungen oft Schwierigkeiten bereitet, und man hat, um diese zu überwinden, nach einzelnen ganz bestimmten Kriterien gesucht, um sichere differentialdiagnostische Merkmale zu gewinnen.

Man hat naturgemäß in erster Linie den anatomischen Befund an den hyperplastischen Drüsen der Klassifizierung zugrunde legen wollen und schon intra vitam durch Probeexstirpationen einzelner Drüsen eine ebenso einfache wie sichere Diagnose auf Grund histologischer Untersuchung zu gewinnen gesucht. Indes führt dieser scheinbar so einfache Weg keineswegs sicher zum Ziele, denn erstens ist sowohl die leukämische wie die pseudoleukämische Drüsenhyperplasie makroskopisch und mikroskopisch keineswegs sicher von den gewöhnlichen symptomatischen Drüsenschwellungen unterschieden, und zweitens können histologisch verschiedenartige Drüsenerkrankungen

dem pseudoleukämischen Krankheitsbilde zugrunde liegen und das klinische Symptombild kann genau das gleiche sein, trotzdem die histologischen Veränderungen der Drüsen sich ganz verschiedenartig darstellen.

Ganz dasselbe gilt für die Klassifizierung der pseudoleukämischen Erkrankungen nach der Ätiologie, denn, wie wir sehen werden, läßt sich hiernach weder die Diagnose der Krankheit stellen, noch lassen sich klinisch verschiedenartige Gruppen von Pseudoleukämie konstruieren, je nachdem die Drüsenschwellung „autochthon" entstanden, d. h. das infizierende Moment unbekannt ist, oder ein infizierendes Agens, z. B. Tuberkulose nachweisbar ist.

Ebensowenig bietet der Blutbefund so konstante und charakteristische Merkmale dar, daß man hiernach eine sichere Diagnose stellen könnte, vielmehr zeigen sich im Blute nur symptomatische Veränderungen, die in direkter Abhängigkeit von der Schwere der allgemeinen Kachexie stehen, also nur sekundärer Natur sind, so daß streng genommen gar kein Grund vorliegt, diese Krankheiten im Kapitel der Blutkrankheiten zu behandeln, da das Blut hier keine größere Rolle spielt, als bei anderen Krankheiten, und es wäre richtiger, die Pseudoleukämie da einzurangieren, wohin sie ihrem ganzen Wesen nach gehört, nämlich in das Kapitel der Drüsenpathologie.

Auch **die Verwandtschaft mit der Leukämie** ist keineswegs eine so nahe, daß hierin eine besondere Stellung der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen gefunden werden kann. Der Leukämie liegt, wie wir im vorigen Kapitel sahen, in jedem Falle eine Erkrankung des Knochenmarkes zugrunde, wozu in vielen Fällen Schwellungen und Wucherungen im lymphatischen Apparate hinzutreten können. Bei der Pseudoleukämie ist umgekehrt das lymphatische System zuerst ergriffen, bleibt auch in den meisten Fällen bis zum Tode ganz allein erkrankt, und nur in ganz vereinzelten Fällen findet durch eine Miterkrankung des Knochenmarkes ein Übergang in echte Leukämie statt. Auf diese fundamentalen Unterschiede ist noch in letzter Zeit von Askanazy nachdrücklich und mit Recht hingewiesen worden.

Nach diesen Ausführungen erscheint es das richtigste, einstweilen die klinisch vollkommen gleichartig auftretenden pseudoleukämischen Lymphome einheitlich zu behandeln, wobei man sich bewußt bleiben muß, daß das Substrat dieser Krankheit anatomisch und ätiologisch folgende Verschiedenheiten zeigen kann. Es kommen als Grundlage dieser Erkrankungen in Frage:

1. **die einfache Drüsenhyperplasie,** das Lymphoma simplex;
2. **die tuberkulöse Drüsenhyperplasie,** das Lymphoma tuberculosum;
3. **die Drüsenhyperplasie bei tertiärer Syphilis,** das Lymphoma gummosum.

Wie wir sehen werden, ist das klinische Bild der Pseudoleukämie vollkommen das gleiche, mag die Drüsenhyperplasie auf Lymphomatosis der ersten, zweiten oder dritten Gruppe beruhen. Es liegt daher durchaus kein Grund vor, die Lymphome der ersten Gruppe als „echte" von denen der beiden anderen Gruppen abzusondern, vielmehr ist gerade

durch diese Versuche der anatomisch-ätiologischen Differenzierung eine Kompliziertheit geschaffen worden, die um so weniger gerechtfertigt ist, als es selbst bei direkter Untersuchung der in vivo exstirpierten Drüsen oft ganz unmöglich ist, zu entscheiden, ob z. B. eine einfache Drüsenhyperplasie oder eine syphilitische vorhanden ist, und da ferner auch die tuberkulöse Grundlage oft nur sehr schwierig zu erkennen ist.

Solange wir also nicht feinere und sicherere Merkmale haben, um am Krankenbette und auch am Drüsenpräparate selbst die histologisch-ätiologische Frage der Drüsenschwellungen lösen zu können, ist es nicht berechtigt, nach diesen Kriterien von „echter" und „unechter" Pseudoleukämie zu sprechen, vielmehr wird die Diagnose „Pseudoleukämie" nach den klinischen Befunden gestellt werden müssen, und man kann, falls es gelingt, die Natur der Drüsenschwellung zu erkennen, von **„Pseudoleukämie mit einfach lymphomatösen** oder **tuberkulösem** oder **gummösem Ursprung"** sprechen, wie wir von perniziöser Anämie intestinalen oder posthämorrhagischen oder toxischen Ursprungs sprechen.

1. **Das einfache Lymphom** zeigt nach Virchow eine harte Form, bei welcher das retikuläre Gewebe, und weichere Formen, bei welchen die zelligen Elemente vorwiegend an der Hyperplasie beteiligt sind. Es handelt sich in jedem Falle um einfache hyperplastische Zustände, wobei der gesamte lymphatische Apparat in Mitleidenschaft gezogen sein kann, und es finden sich demgemäß häufig Hypertrophien der Follikel der Milz, des Darmtraktus, der Tonsillen.

Hierzu kommen die Metastasenbildungen, welche sich besonders in der Milz zu den follikulären Hyperplasien hinzugesellen und in fast allen Organen als verschieden große Tumoren auftreten können, welche im allgemeinen dieselbe Struktur aufweisen wie die hyperplastischen Lymphdrüsen.

2. **Das tuberkulöse Lymphom.** Bei dieser Erkrankung handelt es sich nicht um die so häufig zu beobachtenden, mit Verkäsung einhergehenden Drüsentuberkulosen, sondern aus zahlreichen neueren Untersuchungen geht hervor: 1. daß es eine tuberkulöse generalisierte Lymphdrüsenschwellung mit Neigung zu lymphatischen Metastasen gibt, welche das typische klinische Bild der Pseudoleukämie zeigt, und 2. daß diese spezifische Drüsenerkrankung wahrscheinlich einem sehr erheblichen Bruchteil aller Fälle von Pseudoleukämie zugrunde liegt.

Es wirft sich nun naturgemäß die Frage auf, ob diese Tuberkulose der Drüsen als eine wirklich spezifische tuberkulöse Drüsenkrankheit anzusehen ist, welche sich auf Grund unbekannter Einflüsse durch den Mangel an Verkäsung und die Neigung zu Metastasierung

ausgezeichnet, oder ob die Tuberkulose der Drüsen nur als Sekundärinfektion eines einfachen Lymphoms anzusehen ist.

Zur definitiven Beurteilung dieser schwierigen Fragen reicht das bisherige Beobachtungsmaterial noch nicht aus; so viel steht jedenfalls fest, daß ein nicht kleiner Teil aller Fälle von Pseudoleukämie auf einer Drüsenschwellung mit tuberkulöser Infektion der Drüsen beruht, und daß diese Form weder durch einen besonderen Krankheitsverlauf, noch durch besondere Symptome charakterisiert ist, da der Blutbefund, wie auch das Auftreten von Fieber, ja sogar die erheblichen Besserungen des Krankheitszustandes nach Arsengebrauch und Röntgenbehandlung sich hier in ganz gleicher Weise verhalten wie beim Lymphoma simplex.

3. **Das gummöse Lymphom.** Es ist bekannt, daß, so häufig auch Drüsenschwellungen im sekundären Stadium der Syphilis beobachtet werden, doch die eigentlichen gummösen Bildungen in den Lymphdrüsen verhältnismäßig sehr selten sind. Diese Tatsache ist von den besten Kennern der Syphilis anerkannt worden, und aus der interessanten Literatur über diesen Gegenstand geht hervor, daß die an und für sich seltene tertiäre, d. h. gummöse Drüsensyphilis durchaus das klinische Bild des malignen Lymphoms zeigen kann. Tatsächlich haben die erfahrensten Chirurgen gelegentlich Exstirpationen an Drüsen vorgenommen, welche als maligne Lymphome imponierten, sich jedoch de facto als gummöse Lymphome erwiesen, und anderseits wurde in zahlreichen Fällen von multipler Lymphdrüsenschwellung mit dem Charakter des malignen Lymphoms nur durch den Erfolg der antisyphilitischen Kur die gummöse Grundlage des Leidens sicherstellt.

Der Verlauf des gummösen Lymphoms, wenn es sich selbst überlassen bleibt, kann verschieden sein. Denn es scheint in einigen Fällen eine spontane Rückbildung einzutreten, in anderen Fällen dagegen kommen die Drüsen zur Einschmelzung, so daß ein Gefühl der Fluktuation entsteht, die Haut verfärbt sich darüber dunkelrot, wird immer dünner, und schließlich kommt es zur Perforation und Bildung eines syphilitischen Geschwürs. In diesem Stadium ist die Diagnose des gummösen Lymphoms verhältnismäßig am leichtesten. Im übrigen zeichnen sich diese Lymphome durch ihre verhältnismäßige Gutartigkeit aus, da sie auf eine antisyphilitische Kur, besonders auf Jodgebrauch, nach Angabe der Autoren, mit auffälliger Schnelligkeit verschwindet.

Wie schwierig die anatomische Diagnose dieser gummösen Lymphome ist, geht daraus hervor, daß z. B. Ziegler „die Entscheidung mehr im klinischen Verhalten, als in der histologischen Untersuchung" findet.

Das Wesen der Pseudoleukämie.

Ein kurzer Rückblick auf die vorhergehenden Ausführungen ergibt, daß die mit progredienter Kachexie verlaufenden Lymphdrüsenschwellungen, welche man wegen ihrer Ähnlichkeit mit Leukämie als Pseudoleukämie bezeichnet, ein völlig einheitliches klinisches Krankheitsbild darstellen, trotzdem die Natur der Drüsenerkrankung in den einzelnen Fällen verschieden ist.

Viel wichtiger als die Versuche, unter den pseudoleukämischen Erkrankungen künstliche Trennungen auf ganz unsicherer Basis vorzunehmen, scheint mir die Aufgabe, diese Erkrankungen von multiplen symptomatischen Drüsenschwellungen zu unterscheiden, die sich im Gefolge so vieler Krankheiten entwickeln.

Bei zahlreichen Infektionskrankheiten, besonders bei Skrofulose und sekundärer Syphilis, finden wir generalisierte Drüsentumoren, die im allgemeinen wohl kleiner als die pseudoleukämischen sind, im übrigen aber sich histologisch in nichts von diesen unterscheiden, und auch der Blutbefund kann in allen diesen verschiedenen Fällen der gleiche sein.

Das einzige echte Unterscheidungsmerkmal dieser verschiedenen Drüsenerkrankungen ist darin zu suchen, daß **bei der Pseudoleukämie der Gesamtorganismus erkrankt ist,** daß eine progrediente Kachexie vorhanden ist, die mit allgemeiner Abmagerung, häufig mit Fieber, Albuminurie und hämorrhagischer Diathese den Eindruck einer Allgemeininfektion macht, während die einfache Lymphadenitis symptomatica ein rein lokales Leiden darstellt.

Dieses Kriterium der Allgemeinerkrankung unterscheidet die pseudoleukämischen Erkrankungen einerseits von den gewöhnlichen multiplen Drüsenhyperplasien, welche sich im Anschluß an verschiedene Erkrankungen entwickeln. Anderseits zeigen die Beobachtungen bei der Therapie mit Arsen, Jod und neuerdings mit Röntgenbestrahlungen, daß diese Lymphome in ausgedehntem Maße, ja mitunter bis zum völligen Schwinden rückbildungsfähig sind, und zwar sowohl bei einfach hyperplastischer, wie tuberkulöser und gummöser Natur der Lymphome, so daß sie hierdurch in stringenter Weise von der Gruppe der sarkomatösen Erkrankungen unterschieden sind, welche durch unaufhaltsames regionäres Fortwuchern des Primärherdes charakterisiert sind und auf therapeutische Mittel entweder gar nicht reagieren oder gar zu schnellerem Fortschreiten angeregt werden, wie man dies z. B. bei Röntgenbestrahlungen beobachtet hat.

Wir gelangen aber mit dieser Definition noch einen Schritt weiter in der Erkenntnis der pseudoleukämischen Erkrankungen.

Handelt es sich bei diesen Erkrankungen, wie wir annehmen, um eine protoplasmazerstörende Infektion des Gesamtorganismus, so müssen wir annehmen, **dass diese Giftstoffe aus den hyperplastischen Drüsen stammen.** Man gelangt zu dieser Annahme zunächst per exclusionem, denn es finden sich bei Pseudoleukämischen weder intra vitam, noch post mortem irgend welche Veränderungen, welche auf eine anderweitige Produktion dieser Gifte hindeuten, speziell ist die Darmfunktion bei vielen dieser Kranken so vollständig normal, daß an Intoxikation von dieser Sphäre her nicht gedacht werden kann. Auch die fiebermachende Wirkung dieser Stoffe kann nicht auf eine Bakterienwirkung zurückgeführt werden, da trotz Fiebers manche Lymphome völlig bakterienfrei sind und sich auch in der Blutbahn keine Bakterien nachweisen lassen.

Direkt läßt sich dieser Einfluß der Lymphadenie auf den Gesamtorganismus bei denjenigen Fällen beobachten, die zeitweilige Remissionen der Kachexie oder wohl gar eine völlige Wiederherstellung erfahren. Hier sieht man, wie die Besserung des Befindens einer Verkleinerung und besonders einer Verhärtung der Drüsen folgt, während umgekehrt mit dem Aufsprießen neuer Drüsenschwellungen, mit dem Wachstum der vorhandenen ein Fortschreiten der Kachexie einhergeht, und wenn dann schließlich bei der Obduktion außer der Wucherung des lymphatischen Gewebes nur sekundäre Organveränderungen, Verfettungen, Blutungen usw. gefunden werden, wenn im Drüsengewebe keinerlei parasitäre Gebilde vorhanden sind, welche den schweren allgemeinen Marasmus zu erklären vermögen, so bleibt nur der Schluß übrig, daß die Hyperplasien des Drüsengewebes selbst es sind, die erstens einen deletären Einfluß auf den Gesamtorganismus und zweitens einen Reiz auf die verschiedensten lymphatischen Apparate ausüben, infolgedessen schließlich oft eine ganz universelle Lymphadenie entsteht.

Der Schlüssel zu diesem malignen Verhalten des hyperplastischen Drüsengewebes ist uns heute nicht mehr so verborgen, seitdem Erfahrungen über die Funktionen anderer drüsiger Organe, wie der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren und Ovarien, vorliegen, welche gezeigt haben, daß diesen Organen eigentümliche sekretorische Funktionen zukommen, welche man gegenüber den früher bereits bekannten Funktionen als „innere Sekretionen" bezeichnet. Daß diese inneren Sekrete der Drüsen sowohl durch ein Fehlen, wie durch ein Übermaß die schwersten Störungen des Allgemeinbefindens hervorrufen, ist heute durch zahlreiche Beobachtungen bei Erkrankungen und Exstirpationen dieser Organe festgestellt, und es liegt außerordentlich nahe, auch bei dem lymphatischen Apparate neben den altbekannten physiologischen Funktionen eine innere Sekretion anzunehmen, welche bei hyperplastischen Zuständen

unter Umständen zu einer solchen quantitativen oder qualitativen Mächtigkeit sich steigern kann, daß hieraus toxische Wirkungen auf den Gesamtorganismus und auch auf andere Drüsenregionen resultieren.

Mit dieser Annahme würden wir gleichzeitig für die sonst ganz unverständliche Tatsache der außerordentlichen Gleichartigkeit des klinischen Bildes der Pseudoleukämie die einfachste Erklärung haben, denn, mag die Drüsenschwellung auf einer reinen Hyperplasie beruhen, mag eine tuberkulöse Infektion des geschilderten gutartigen, nicht zur Verkäsung und Vereiterung neigenden Typus vorhanden sein, oder mag ferner das syphilitische Virus die Grundlage des Leidens bilden, so kann man sich sehr wohl vorstellen, daß der Verlauf des Leidens durch den mehr oder minder bösartigen Charakter des die Drüsen infizierenden Leidens beeinflußt wird, daß aber die eigentümliche Kachexie in jedem Falle ganz gleichartig durch die übermäßige Sekretion der gewucherten Drüsensubstanz hervorgerufen wird.

Ob diese toxische Wirkung sich bei Drüsenschwellungen durch kumulative Wirkung des inneren Sekretes infolge des manchmal jahrelangen Bestehens solcher Drüsenschwellungen einstellt, und ob eine Disposition des Organismus bei einzelnen Menschen die toxische und irritative Wirkung dieser Stoffe begünstigt, ist einstweilen nicht sicher zu sagen, doch ergibt die Beobachtung in der Praxis, daß der alte humoralpathologische Begriff der „lymphatischen Konstitution" auch heute noch in dem Sinne zu Recht besteht, daß es Menschen gibt, welche auf jede geringfügige Infektion mit auffällig heftiger Lymphangitis und Lymphadenitis reagieren, während andere Menschen eine ebenso auffällige Widerstandsfähigkeit der lymphatischen Apparate zeigen. Es liegt deshalb sehr nahe, anzunehmen, daß die Entstehung einer Pseudoleukämie durch eine Disposition des lymphatischen Systems begünstigt wird.

Ob die lymphatischen Herde in den verschiedenen Organen als wirkliche Metastasen und Proliferationen lymphatischer Zellen in fremdartigen Geweben aufzufassen sind, oder ob es sich hierbei um Reizungen gewisser lymphatischer Komponenten dieser Gewebe im Sinne von E. Neumann handelt, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

Des weiteren wird durch die Annahme, daß die Pseudoleukämie eine durch Intoxikation von seiten der hyperplastischen Drüsen hervorgerufene Kachexie sei, das vielumstrittene **Verhältnis dieser Krankheit zu der echten Leukämie** geklärt, denn hieraus ergibt sich, wie auch die ganze sonstige klinische Forschung lehrt, daß keine einzige der verschiedenen Arten des Lymphoms eine besondere Verwandtschaft zur Leukämie besitzt oder etwa als „aleukämisches Vorstadium" oder als „echte" Pseudoleukämie aufzufassen ist, sondern hiernach ist die Pseudoleukämie ein geschlossenes Krankheitsbild, dessen ätiologische und anatomische Basis eine verschiedene sein kann, das aber an und

für sich mit Leukämie nichts zu tun hat, da keinerlei Anzeichen einer Knochenmarksaffektion im Blute oder sonstwie vorhanden sind, vielmehr weder die hämoglobinhaltigen noch die farblosen Vorstufen der Blutzellen bei diesen Kranken im Blute irgendwie charakteristisch vertreten sind.

Wenn sich eine echte Leukämie aus einer Pseudoleukämie entwickelt, so ist dies ein interessantes Ereignis, denn es zeigt, daß die toxischen Stoffe so intensiv in ihrer Wirkung oder so reichlich an Menge produziert werden, daß sie eine Proliferation der Markzellen hervorzurufen imstande sind, und wir kommen auf diesem Wege der klinischen Beweisführung zu derselben Auffassung dieser Verhältnisse, welche auf Grund anatomischer Forschungen zuerst von E. Neumann ausgesprochen ist und von Pappenheim in folgender Weise kurz formuliert wird: „befällt der krankhafte Wachstumsreiz zuerst oder allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert bloß Pseudoleukämie; wird in gleicher Weise das Knochenmark ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukämie."

Bei dieser vollkommenen Übereinstimmung der klinischen und anatomischen Untersuchungsergebnisse dürften die bisher allzusehr in den Vordergrund gestellten Fragen nach der Natur der Drüsenschwellungen und nach ihrem Verhältnis zur Leukämie zwar keineswegs als unwichtig anzusehen sein, man wird ihnen aber die entscheidende Rolle für die Diagnose der Krankheit nicht mehr zugestehen können und daher unnatürliche Scheidungen unter ganz gleichartigen Krankheiten vermeiden, die eine klare Übersicht auf diesem Krankheitsgebiete sehr erschwert haben.

Die Prognose.

Die Prognose dieser Krankheit ist von vornherein stets sehr zweifelhaft. Erst im weiteren Verlaufe des Leidens gewinnt man sichere Anhaltepunkte, indem bei einem Teil der Kranken trotz aller therapeutischen Einwirkungen wenig oder gar keine Besserungen erzielt werden, so daß man annehmen muß, daß hier entweder die Produktion von Giftstoffen eine besonders intensive oder die Widerstandsfähigkeit des Organismus eine so geringe ist, daß die Kachexie unaufhaltsam vorwärtsschreitet.

Günstiger stellt sich die Prognose in bezug auf die Dauer der Krankheit, wenn längere Remissionen im Krankheitsbilde auftreten, wenn die Drüsen sich dabei deutlich verkleinern und verhärten und der allgemeine Ernährungszustand sich bessert. Man kann in solchen Fällen annehmen, daß, wenn auch vielleicht keine Heilung erzielt wird, doch das Leben über Jahre gefristet werden kann.

Am günstigsten dürften die Fälle zu beurteilen sein, welche auf syphilitischer Basis beruhen, denn hier verschwinden die Drüsenschwellungen und die Kachexie nach Jodgebrauch, wie die französischen Autoren berichten, „comme par enchantement".

Aber selbst bei den günstig verlaufenden Fällen wird man die Gefahr des Rezidivierens stets im Auge behalten müssen.

Die Therapie.

Nach aller Erfahrung müssen wir annehmen, daß in der Mehrzahl der Fälle der Anstoß zur Entwicklung der generalisierten Lymphdrüsenschwellung von einer längere Zeit hindurch bestehenden, oft ganz symptomlosen Schwellung einer solitären Drüse oder eines begrenzten Drüsenpaketes aus erfolgt, das vielleicht Jahre hindurch für nichts weiter als einen kleinen Schönheitsfehler, z. B. beim Sitze am Halse, angesehen worden ist. Diese solitären Drüsentumoren sind aber, wie wir sahen, nur scheinbar inaktiv, in Wirklichkeit können sie sehr aktive Stoffe produzieren, welche zur Infektion weiterer Drüsen einerseits und zur Kachexie anderseits führen können.

Ich halte es deshalb für die erste therapeutische Pflicht, derartige solitäre Drüsentumoren nicht als ganz indifferente Gebilde anzusehen und jahrelang bestehen zu lassen, sondern glaube, daß es unbedingt geboten ist, **solche Drüsen zu exstirpieren,** falls sie nicht auf interne Medikation, Solbäder usw. schwinden, eingedenk des Billrothschen Spruches, daß man diesen Drüsen niemals ansehen kann, was aus ihnen schließlich werden wird. Tatsächlich finden sich bei den Exstirpationen solcher anscheinend solitären Drüsen fast immer reichliche kleinere Drüsentumoren in der Umgebung, die der Palpation nicht zugänglich waren, so daß sich gerade hieraus mit aller Deutlichkeit ergibt, daß der primäre Drüsentumor keineswegs inaktiv war, sondern eine zunächst regionäre Infektion veranlaßt hat, deren weitere Folge vielleicht eine Allgemeininfektion gewesen wäre.

Ich halte die prophylaktische Entfernung solcher isolierter Drüsenschwellungen für die beste Schutzmaßregel besonders bei solchen Individuen, welche an und für sich schwächlich sind und vielleicht schon in ihrer Kindheit eine Neigung zu Drüsenschwellungen gezeigt haben.

Die Beseitigung der voll ausgebildeten Lymphome auf chirurgischem, operativem Wege dürfte nur in den seltensten Fällen ausführbar sein, schon wegen der Multiplizität der Drüsenschwellungen und ferner wegen der Unmöglichkeit einer radikalen Beseitigung aller geschwollenen Drüsen, so daß die zurückbleibenden Reste stets zum Ausgangspunkt von Rezidiven werden können. Es wird deshalb seit Billroth das Hauptgewicht auf die innere Therapie gelegt, und Kundrat ist sogar der Ansicht, daß bei der Operation von Lymphosarkomen die Weiterwucherung der Geschwulst durch Eröffnung neuer Lymphbahnen begünstigt werde.

Durch **intraparenchymatöse Einspritzungen** verschiedener Mittel hat man versucht, die Drüsen zur Verödung und Schrumpfung zu bringen, und von Billroth wird über Versuche mit Einspritzungen von Jod-

tinktur, Jodjodkalium, Höllenstein, Chinin usw. berichtet, die aber ebenso wie die Galvanopunktur unwirksam blieben.

Am meisten haben sich von diesen intraparenchymatösen Injektionen diejenigen mit **Arsenik** bewährt, welche von vielen Chirurgen bevorzugt werden. Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß nach fremden und eigenen Beobachtungen die Injektionen des Arsens in die Drüsen keinen Vorzug vor der internen, resp. subkutanen Anwendung haben, denn dort wie hier handelt es sich nicht um eine lokale Wirkung, sondern das Arsen gelangt in die gesamte Säftezirkulation und wirkt — wenn man so sagen darf — vom Zentrum aus.

Über die Art dieser Wirksamkeit des Arsens fehlt uns bis heute noch jede Vorstellung, es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß nicht nur das einfache Lymphom, sondern sogar das Lymphosarkom Rückbildungen unter Arsengebrauch erfahren, die bei der ersten Gruppe zu Heilungen führen können, ebenso halte ich es für sicher, daß auch das tuberkulöse Lymphom durch Arsenik beeinflußt wird.

Man wird nach allen bisherigen Erfahrungen das Hauptgewicht nicht auf die lokale Einverleibung des Arsens in die Drüsen, sondern auf die innere Darreichung des Arsens legen müssen, und hier ist wieder zu berücksichtigen, daß bei der Einverleibung per os unzweifelhaft leichter Intoxikationen eintreten, als bei subkutaner Applikation. Da nun, wie alle Erfahrungen gelehrt haben, gerade bei diesen Krankheitsfällen möglichst hohe Arsendosen gegeben werden müssen, und da diese Gaben lange Zeit hindurch fortgesetzt werden müssen, so scheint mir die subkutane Applikation des 1% Liqu. Natr. arsenicos. am zweckmäßigsten. Man beginnt mit der Injektion von 0,1 ccm (1 Teilstrich der Pravaz-Spritze) = 1 mg. acid. arsenicos. und steigt bis auf 2,0 = 0,02 acid. arsenicos. pro die. Mehrmonatliche Behandlung ist nötig, wobei man zeitweise Pausen einschieben kann.

Auch mit der Einverleibung des Arsens per os sind seit Billroth von vielen Seiten günstige Erfahrungen gemacht worden, wenn auch, wie gesagt, Vergiftungserscheinungen bei den größeren Dosen leichter eintreten. Es sind hierbei verwendet worden: Acid. arsenicos. in Pillenform, die Fowlersche Lösung und die natürlichen Arsenwässer von Roncegno, Levico, Srebrenica, von denen die Quelle von Roncegno in 1 Liter neben ca. 3,0 g schwefelsaurem Eisenoxyd 0,1 arsensaures Natron und ca. ebensoviel Arsensäure, die stärkere Quelle von Levico neben 2,5 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,008 arsenige Säure und die Guberquelle neben 0,37 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,006 arsenige Säure enthält.

Von schädlichen Nebenwirkungen des Arsens sind außer den gewöhnlichen Zeichen des Druckes in der Magengegend, trockenen Mundes, Durchfälle, Konjunktivitis usw. besonders lästige juckende

Hautausschläge und Melanose der Haut zu berücksichtigen, die sich zu den an und für sich häufig bestehenden Exanthemen hinzugesellen und bei Aussetzen des Arsen wieder schwinden. Auch Fieberbewegungen können hiernach auftreten, sog. „Arsenfieber".

Von Medikamenten kommt neben dem Arsen vorzugsweise **das Jod** in Betracht. Bei den gummösen Lymphomen wirkt es nach den Berichten besonders französischer Autoren mit geradezu zauberhafter Sicherheit und Schnelligkeit, aber — wie wir schon oben bemerkten — schwinden auch Lymphome, die sicher nicht syphilitischer Natur sind, manchmal in auffälliger Weise auf Jodgebrauch. Man sollte daher in jedem derartigen Falle wenigstens einen Versuch mit Jodnatrium zu 1,5—3,0 g pro die innerlich während einiger Zeit machen.

Die äußere Applikation von Jodtinktur, Jodvasogene usw. scheint eher reizend und ungünstig zu wirken, ebensowenig dürfte die Anwendung anderer zerteilender Salben auf die Haut zweckmäßig sein.

Die Röntgenbestrahlung ist bei pseudoleukämischen Lymphomen ebenso wie bei der Leukämie von verschiedensten Autoren, auch von mir selbst angewandt worden, doch sind völlige Heilungen bisher nicht beschrieben worden und man wird erst in einigen Jahren hierüber ein sicheres Urteil fällen können.

Von **Massage der Drüsen** will man geradezu schädliche Wirkungen, d. h. Fortschreiten und Propagation der Schwellungen gesehen haben.

Dagegen begünstigen **Solbäder** mit Kreuznacher Mutterlauge oft in deutlicher Weise die Rückbildungsprozesse in den Drüsen.

Eisen und Chinin können zur Beseitigung der Anämie angewandt werden, das Chinin wirkt auch in manchen Fällen auf die zeitweise auftretenden Fieberbewegungen, die auch durch andere Antipyretica oft sehr gut zu beeinflussen sind. So sah ich in mehreren Fällen nach kleinen Dosen von Aspirin und in anderen Fällen nach Pyramidon dauerndes Absinken der Fiebertemperaturen.

Von größter Wichtigkeit ist es, der drohenden Kachexie durch gute Ernährung und sorgfältige Pflege entgegenzuwirken, und gerade aus diesem Grunde sind die Erfolge der Krankenhausbehandlung, wo die Patienten allen körperlichen Anstrengungen entzogen sind, der ambulanten Therapie überlegen.

Eine gute, leicht verdauliche Kost mit reichlichem Milchgenuß, wenig oder gar keinem Alkohol, dabei leichte Massage der Extremitäten, Aufenthalt im Freien resp. gut ventilierten Räumen sind notwendig.

2. Splenomegalie. Anaemia splenica. Morbus Banti.

Schon den älteren Ärzten waren Krankheiten bekannt, welche bei auffälliger Vergrößerung der Milz mit Anämie und Kachexie verliefen

und als „primärer Milztumor mit Anämie“ bezeichnet wurden. Nach der Entdeckung der Leukämie fand sich, daß keineswegs alle diese lienalen Tumoren mit leukämischem Blutbefunde einhergingen, sondern ähnlich wie gewisse Lymphdrüsentumoren unter Anämie und Kachexie zum Tode führten, so daß sie von Griesinger, Gretsel, Strümpell u. a. als „Anaemia splenica“, von anderen als „Splenomegalie“ für eine lienale Form der pseudoleukämischen Erkrankungen ausgesprochen wurden.

Es ist das Verdienst von Banti, das Wesen dieser Erkrankungen zuerst in klarer Weise erkannt und nachgewiesen zu haben, daß es primäre Erkrankungen der Milz gibt, welche in eigentümlicher Weise zu einer Infektion des Gesamtorganismus führen.

Banti beschrieb als **„Splenomegalie mit Lebercirrhose“** Krankheitsfälle, welche vornehmlich bei jugendlichen Individuen vorkommen und in ihrer Ätiologie vollkommen dunkel sind, da Malaria, Syphilis und Potatorium ebenso wie Vergiftungen auszuschließen sind und nur Verdauungsstörungen als disponierende Momente in Frage kommen.

Es entwickelt sich im Anschluß an diese primäre Milzschwellung allgemeine Kachexie und Anämie und besonders eine chronische Entzündung des Lebergewebes, welche in den letzten Stadien der Krankheit das ausgesprochene Bild der Laennecschen Cirrhose darbieten kann. Im Blute dieser Kranken finden sich Herabsetzungen der Zahl der roten Zellen, mäßige Poikilocytose, keine Leukocytose. Im Verlaufe der Krankheit können sich Blutungen, Dyspnoe, Ödeme, speziell Ascites und Ikterus einstellen. Der Urin ist anfänglich normal, enthält später Urobilin und Bilirubin.

Als **anatomische Grundlage** dieser Krankheit beschreibt Banti eine trabekuläre und follikuläre Hyperplasie der Milz (Fibroadenie), bei welcher sich in späteren Stadien ausgedehnte fibröse Umwandlungen der Pulpa entwickeln. Die Vena lienalis zeigt atheromatöse Veränderungen ihrer Wände, und in der Leber finden sich periportale Entzündungsprozesse, die sich in den interlobulären Gebieten ausbreiten und schließlich das typische Bild der portalen Cirrhose darbieten. Die Krankheit verläuft in 5—7 Monaten zum Tode, falls kein therapeutischer Eingriff erfolgt.

Banti faßt diese Krankheit als eine **chronische Vergiftung** auf, welche durch Stoffe hervorgerufen wird, die sich in der primär erkrankten Milz bilden und in erster Linie durch das Pfortaderblut in die Leber gelangen, wo sie lokal entzündungserregend wirken, weiterhin aber anämisierend und protoplasmazerstörend wirken.

Der direkte Beweis für diese Anschauung ist von Banti und später von anderen dadurch erbracht worden, daß nach Exstirpation der

Milz eine völlige Heilung eintritt, selbst wenn bei der Operation schon Zeichen von Leberschrumpfung zu finden waren.

Diese Angaben von Banti sind bald nach ihrem Bekanntwerden von anderen Autoren in ihren wesentlichsten Punkten und besonders in der Auffassung des ganzen Krankheitsbildes als einer primären Milzerkrankung bestätigt, in Einzelheiten erweitert worden und haben sich für die klinische Auffassung, sowie auch für die rationelle Therapie äußerst fruchtbringend erwiesen.

Aus den bisherigen Beobachtungen geht hervor, daß die Lebercirrhose nicht in allen Fällen ausgesprochen vorhanden zu sein braucht, mithin auch der Ascites nicht immer als Folgeerscheinung der Cirrhose auftritt, sondern als Folge der durch die Milzschwellung veranlaßten Stauung, oder der anämischen Blutbeschaffenheit, oder als Folge der Verlegung der Lymphwege durch gleichzeitig geschwollene Mesenterialdrüsen aufzufassen ist.

Während die Bantische Auffassung vom Wesen dieser Splenomegalien vielfachen Anklang bei den Klinikern fand, wurde sie auf der anderen Seite vom anatomischen Standpunkte aus lebhaft bestritten. Marchand und Chiari sind auf Grund histologischer Untersuchungen der Ansicht, daß in den Fällen Bantischer Krankheit die Milzerkrankung nicht das Primäre, sondern höchstwahrscheinlich die Lebererkrankung vorangegangen sei, höchstens könnten beide Zustände sich gleichzeitig entwickelt haben.

In diesem letzteren Falle und auch bei manchen anderen derartigen Vorkommnissen glauben beide Anatomen an die Wirkung kongenitaler Syphilis, in anderen Fällen an eine einfache primäre interstitielle Hepatitis mit sekundärer Milzschwellung. In ähnlicher Weise äußern sich andere Anatomen z. B. auch Kauffmann in seinem bekannten Lehrbuche.

Diesen anatomischen Beanstandungen gegenüber muß aber mit allem Nachdruck betont werden, daß auch bei sicherem Nachweise einer kongenital luetischen Erkrankung der Milz nicht im geringsten die Kardinalfrage entschieden ist, wodurch die zunehmende Anämie und Kachexie bei diesen Kranken zustande kommt, da die konsekutiven Leberveränderungen bei vielen dieser Fälle keineswegs so weit vorgeschritten sind, um diese Krankheitserscheinungen zu erklären. Zweifellos ist in den meisten Fällen kongenitale Syphilis nicht die Primärursache der Splenomegalie, und wir können daher aus den Beobachtungen von Marchand, Chiari u. a. nur denselben Schluß ziehen, wie bei der perniziösen Anämie und der lymphatischen Pseudoleukämie, daß das gleiche klinische Krankheitsbild durch verschiedene histologische Organveränderungen bedingt sein kann.

Gegenüber diesen Einwendungen steht die unwiderlegliche, u. a. auch von mir selbst bei einem völlig geheilten Falle gewonnene Er-

fahrung, daß 1. die Splenomegalie bereits enorme Grade haben und zu allgemeiner Kachexie geführt haben kann, während die Leber lediglich hyperämische Veränderungen aufweist; 2. sprechen die inzwischen von zahlreichen Operateuren beobachteten Heilerfolge für die Annahme eines primären Milzleidens um so sicherer, je weniger sich die sog. Talmasche Operation, d. h. die Laparotomie mit Verlötung der peritonealen Überzüge und Schaffung von Kollateralen bei der gewöhnlichen Lebercirrhose bewährt hat.

Daß aber tatsächlich nicht etwa die Schaffung von Kollateralen im Gefolge der Milzexstirpation den günstigen Erfolg dieser Operation bei Morbus Banti bewirkt, zeigt eine schlagende Beobachtung von Umber, welcher bei einem 15jährigen Knaben mit Splenomegalie und progredienter Anämie und Kachexie durch exakte Analysen des Stoffwechsels einen hochgradigen toxischen Eiweißzerfall (Bestimmung des Gesamtstickstoffes und der Purinbasen) konstatierte, welcher nach glücklich ausgeführter Splenektomie mit einem Schlage sistierte, worauf sich ein stetig zunehmender N-Ansatz entwickelte, so daß der Patient in blühender Gesundheit entlassen wurde.

Hier ist demnach die Richtigkeit der Bantischen Auffassung zur vollen Evidenz erwiesen und es kann füglich für den klinischen Verlauf eine Frage zweiten Ranges bleiben, ob der primäre Anstoß zur Milzhyperplasie in dieser oder jener Noxe gegeben ist und ob die histologische Untersuchung der Milz diesen oder jenen Typus der Hyperplasie darbietet.

Bezüglich der Symptome ist zu den ursprünglichen Angaben von Banti ergänzend zu bemerken, daß hämorrhagische Diathesen recht häufig beobachtet sind und zwar Magendarmblutungen, Blutungen aus der Nase, dem Munde, aus den Harnwegen und in der Haut.

Das Blut zeigt nur die gewöhnlichen Zeichen mittelschwerer Anämien mit Verringerung der Zahl der Erythrocyten und relativ noch stärkerer Hb-Verringerung, dabei geringe Zahlen von Leukocyten zum Teil mit normalen Mischungsverhältnissen der einzelnen Formen, zum Teil mit mäßigen Prävalieren der Lymphocyten.

Fieberbewegungen sind von verschiedenen Autoren beobachtet worden.

Die Bantische Auffassung des Symptombildes der Anämie splenica deckt sich, wie wir sehen, im allgemeinen mit meiner oben entwickelten Auffassung der pseudoleukämischen Erkrankung als einer chronischen, von den Drüsenschwellungen ausgehenden Infektion des Gesamtorganismus. Bei beiden Zuständen ist der erste Anstoß zur

Entwicklung der Krankheit oft nicht zu ermitteln, bei beiden findet eine lokale Infektion statt, indem bei Pseudoleukämie immer neue Gruppen von Drüsen, bei der Bantischen Krankheit das Lebergewebe in Entzündung versetzt werden, während gleichzeitig diese Allgemeininfektion sich in sehr ähnlicher Weise durch Auftreten von Kachexie, Anämie, Ödemen, Hämorrhagien usw. äußert.

Besonders interessant ist bei der Bantischen Krankheit die Tatsache, daß es möglich ist, die Probe auf das Exempel zu machen, d. h. die Bildung der infizierenden Stoffe in der Milz durch die Exstirpation der Milz indirekt zu erweisen. Nachdem zuerst von Lindfors in den Jahren 1892—1897 durch Splenektomie bei großen Milzen gute Erfolge für das Allgemeinbefinden erzielt waren und später die Beobachtungen von Banti und verschiedenen Autoren an einer nicht kleinen Anzahl von Fällen gezeigt haben, daß tatsächlich durch Entfernung der Milz alle kachektischen Symptome beseitigt werden, so wird mit Recht von diesen Autoren gefordert, daß man bei der Splenomegalie nicht wartet, bis ein irreparabler Allgemeinzustand und schwere Cirrhose entstanden sind, sondern daß rechtzeitig, nachdem die Natur des Leidens erkannt ist, die radikale Heilung durch Exstirpation der Milz vorgenommen wird, welche bei dem heutigen Stande der chirurgischen Technik keineswegs als besonders gefährlicher Eingriff anzusehen ist.

Diese Anschauungen decken sich vollkommen mit dem, was oben über die rechtzeitige Exstirpation der verdächtigen Lymphdrüsentumoren gesagt wurde, und ich sehe in diesen Beobachtungen bei der Splenomegalie eine bedeutsame Bestätigung meiner Ansichten über das Wesen der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen.

Nach den neueren Erfolgen bei Röntgenbestrahlungen wird man, bevor man die immerhin nicht gefahrlose Operation vorschlägt, den Versuch machen, die Splenomegalie durch Bestrahlungen von möglichster Tiefenwirkung und Intensität zur Verkleinerung zu bringen.

3. Erkrankungen der blutbildenden Apparate mit leukämoidem Blutbefunde.

Während bei unserer Definition der Pseudoleukämie im ursprünglichen Sinne des Wortes das Kriterium des Krankheitsbegriffes darin liegt, daß 1. bei äußerer Ähnlichkeit der Drüsen- oder Milzschwellung mit der Leukämie, 2. bei einem ganz bestimmten typischen Verlaufe und 3. bei ganz ähnlicher progredienter Kachexie in diesen Fällen **die leukämische Blutveränderung fehlt,** gibt es, wie bereits am Eingange dieses Kapitels bemerkt wurde, Erkrankungen,

welche zum Teil gar keine Ähnlichkeit mit Leukämie haben, aber trotzdem von verschiedenen Autoren ebenfalls als „Pseudoleukämien" bezeichnet werden, weil durch irgend einen lokalen Reizungs- oder Entzündungsprozeß an irgend einer Stelle des blutbildenden Organsystems Proliferationen von Leukocyten mit vermehrter Ausschwemmung in die Zirkulation vorhanden sind, so daß hier entgegengesetzt zu der ursprünglichen Definition Erkrankungen verschiedener Art deshalb zusammengefaßt werden, weil sie regelmäßig oder auch nur in gewissen Fällen **ein leukämoides Blutbild** zeigen.

Mir scheint es einstweilen überflüssig, darüber zu streiten, ob die ältere Definition der Pseudoleukämie die richtigere ist, oder die letztgenannte. Das Wichtigste ist, daß man sich der verschiedenen Deutung des Begriffes bewußt ist und das ganz verschiedenartige Wesen aller dieser Krankheitszustände vor Augen hat. Die Schwierigkeiten auf diesem Gebiete sind meines Erachtens nicht durch die Krankheitsbilder selbst, sondern vielmehr durch die vielseitigen Bemühungen der Autoren hervorgerufen worden, welche um jeden Preis, selbst um den der Klarheit, die heterogensten Dinge in bestimmte Schemata zusammenzufassen suchen, die teils nach anatomischen, teils nach hämatologischen Gesichtspunkten aufgestellt werden.

Es sind nun aber, wie wir schon bei den pseudoleukämischen Lymphomen sahen, die histologischen und selbst die bakteriologischen Befunde an diesen Hyperplasien bis zum heutigen Tage noch immer nicht klar genug, um hiernach ganz bestimmte und vor allem intra vitam mögliche Differentialdiagnosen zu stellen, und noch weniger sind die im Folgenden zu erwähnenden Veränderungen der Knochen und Drüsen bislang in histologischer Beziehung genügend geklärt, so daß auch die Möglichkeit einer rein anatomischen Differenzierung vorläufig nicht vorhanden ist.

Aber auch das Kriterium der leukocytären Blutveränderungen ist einstweilen nicht scharf genug zu bestimmen, da Veränderungen der Mischungsverhältnisse der Leukocyten oft genug bei Krankheiten vorkommen, welche mit den hier zu besprechenden Affektionen des Markes und der lymphatischen Apparate gar nichts zu tun haben. Ich erinnere hier an das atypische Prävalieren der Lymphocyten bei Hautkrankheiten, ferner an das massenhafte Auftreten von Eosinophilen im asthmatischen Anfalle und bei Helminthiasis, besonders auch an das Prävalieren der Myelocyten bei Leukocytosen im Kindesalter, um zu zeigen, daß Atypien des Leukocytenbildes in verschiedenster Richtung vorkommen, welche mit Erkrankungen der hauptsächlichen hämatopoetischen Apparate gar nichts zu tun haben.

Angesichts dieser offenbaren Unfertigkeit unserer Kenntnisse halte ich es für richtiger, ohne Schematisierung im folgenden die Erkrankungen

aufzuführen, welche in mehr oder minder weitläufigen Beziehungen zur Leukämie und Pseudoleukämie stehen.

Wir führen demnach in dieser Gruppe an:

1. Echte Geschwülste.
2. Chronische Entzündungen der Lymphdrüsen und der Knochen, welche unter Umständen einen leukämoiden Blutbefund hervorrufen können.
3. Reizungszustände der blutbildenden Apparate unbekannten Ursprungs mit Proliferation sowohl der farblosen wie der roten Zellen.

a. Das Lymphosarkom.

Unter dem Namen Lymphosarkom wurden ursprünglich von Virchow alle Fälle von malignen Lymphomen zusammengefaßt. Neuerdings unterscheidet man jedoch nach dem Vorgange von Kundrat die Lymphosarkome von den einfachen Lymphomen der oben geschilderten drei Gruppen durch ihr eigenartiges malignes, an echte bösartige Geschwülste erinnerndes Verhalten. Nach Kundrat werden vom Lymphosarkom etwa doppelt so viel Männer als Frauen befallen. Das Alter von 20—40 Jahren ist bevorzugt. Über die Ätiologie dieser Geschwülste ist ebensowenig Sicheres bekannt, wie bei den Lymphomen der ersten Gruppe.

Diese Lymphosarkome nehmen ihren Ausgang mit besonderer Vorliebe von den Drüsen des Halses, des Mediastinum und des Retroperitonealraumes, ferner von den follikulären Apparaten des Larynx und des Pharynx. Ihr Wachstum vollzieht sich mehr regionär im Gegensatze zu den früher erwähnten generalisierenden Lymphomen. Die Geschwülste greifen nach Art echter maligner Tumoren auf die Drüsenkapseln über, durchbrechen dieselben, machen Röte, Ödeme und Infiltration der Umgebung, ergreifen die Haut und können, wenn Erweichungen eintreten, zur Perforation der Haut mit Geschwür- und Fistelbildung führen. Durch dieses maligne Wachstum in die Umgebung kommen beim Lymphosarkom schwere Symptome dadurch zustande, daß sich z. B. Infiltrate der Rachenschleimhaut, der Tonsillen und Zungenfollikel bilden, ferner Kompressionen des Larynx, der Trachea, der großen Gefäße und verschiedener Nervenstämme ausgeübt werden, welche zu schweren Folgeerscheinungen, besonders auch zu heftigen Schmerzen führen, die beim einfachen Lymphom zu fehlen pflegen.

Das histologische Bild zeigt lymphoide Zellen von verschiedener Größe und Menge, doch auch mehrkernige Zellen und die Struktur der Lymphdrüsen ist durch die Zellwucher[illegible]ischt. Auch diese

Drüsenschwellungen zeigen wenig Neigung zu regressiver Metamorphose. Doch kommt es, wie schon erwähnt, gelegentlich zu Erweichungen mit Durchbruch durch die Haut, und auch Lymphosarkome der inneren Organe, z. B. des Magens, können ulcerieren und in das Peritoneum durchbrechen.

Das klinische Bild des Lymphosarkoms erhält sein Charakteristikum durch die maligne Wucherung mit den erwähnten schweren lokalen Störungen, Infiltrationen, Drucksymptomen, Schmerzen usw. Gleichzeitig pflegt sich gerade bei dieser Form eine stärkere Anämie durch Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und Abnahme des spezifischen Gewichtes des Blutes zu dokumentieren.

Der Blutbefund scheint nach den bisherigen, nicht allzu reichlichen Beobachtungen ein sehr verschiedenartiger zu sein. Während v. Limbeck Vermehrung der lymphocytären Zellen konstatierte, fand ich selbst bei drei Fällen, welche ich zum Teil über Monate hindurch beobachten konnte, so hochgradige Leukocytosen, daß auf den ersten Blick der Verdacht auf Leukämie entstand, während die genauere Untersuchung ergab, daß die Leukocyten vorzugsweise polynukleäre Neutrophile waren. Andere fanden im Gegensatz hierzu starke Lymphocytenverminderung oder normale Lymphocytenzahlen.

Anderseits fand Türk in einem neueren Falle hochgradige Vermehrung der Lymphocyten und besonders zahlreiche derartige Fälle beobachtete St. Klein. Die Beobachtungen dieses letzteren Autors, sowie ähnliche von Brandenburg, Reckzeh u. a. beweisen, daß es anatomisch wohl charakteristische Lymphosarkome gibt, welche meist nach längerem Bestehen einen Blutbefund wie bei der echten „lymphatischen" oder wie wir sagen „lymphoiden" Leukämie aufweisen können.

Der Verlauf des Lymphosarkoms ist im allgemeinen ein ungünstigerer, das Wachstum der Tumoren in der Regel rapider, die anämisierende Wirkung stärker als bei den Lymphomen. Aber man hat auch Fälle mit Remissionen und längerer Dauer beobachtet, ja es haben sich sogar günstige Beeinflussungen durch Arsentherapie konstatieren lassen, welche manche Ähnlichkeit mit der Wirkung bei einfachen Lymphomen haben.

Der Exitus letalis ist in einigen Fällen dadurch zustande gekommen, daß sarkomatöse Wucherungen in der Magen- resp. Darmschleimhaut eitrig zerfielen und durch Gefäßusur zu einer tödlichen Blutung führten.

Eine Verwandtschaft des Lymphosarkoms mit der Pseudoleukämie in unserer oben geschilderten Auffassung besteht ohne Zweifel in dem ersten Stadium der Erkrankung, wenn noch keine stärkere Überwucherung in die Umgebung der Drüsen stattgefunden hat;

denn auch die sarkomatöse Drüsenschwellung dürfte zu einer vermehrten Produktion toxischer Drüsensekrete führen, und die Abmagerung und Anämie dieser Kranken kann daher im Beginne auf dieselbe Weise zustande kommen, wie bei Pseudoleukämie. Später unterscheiden sich diese echten Geschwülste durch ihr malignes Wuchern und schnell zum Tode führende Kachexie von den pseudoleukämischen Erkrankungen.

Eine fernere Verwandtschaft dieser Zustände besteht aber, wie schon oben erwähnt wurde, darin, daß nach neueren Beobachtungen pseudoleukämische Drüsen in Sarkomatose übergehen können, und zwar nicht nur die einfachen Hyperplasien, das Lymphoma simplex, sondern auch tuberkulöse Lymphome.

b. Das Myelom.

Als Myelome bezeichnet man multiple Neoplasmen des Knochenmarkes, welche teils an den Knochen des Schädels, teils am sonstigen Skelett vorkommen und relativ gutartiger Natur sind, da sie keine Tendenz zum Übergreifen auf die Nachbarorgane und zur Metastasenbildung zeigen.

Diese von Virchow und Rustitzky bereits vor längerer Zeit anatomisch näher charakterisierten Geschwülste wurden später von Kahler als die Grundlage einer eigenartigen, klinisch interessanten und wichtigen Krankheitsform erkannt, welche sich in folgenden Symptomen äußert:

Die Krankheit kommt bei Männern etwa dreimal so häufig vor, als bei Frauen, das jüngste bisher beobachtete Alter der Patienten war 45 Jahre. Die Beschwerden der Kranken bestehen in mehr oder minder heftigen Schmerzen der verschiedensten Körpergegenden, je nach dem Ergriffensein des Skeletts. Die Schmerzen ähneln denen bei Spinalirritationen oder Neuralgien oder auch bei Rheumatismen, so daß zunächst die meisten derartigen Kranken auf ihr Nervensystem untersucht und behandelt werden.

Zeitweise können fieberhafte Attacken auftreten.

Von besonderer Wichtigkeit ist die in vielen Fällen zum Teil dauernd, öfter intermittierend auftretende Albumosurie, und zwar handelt es sich hier um den Bence-Jonesschen Körper.

Im Blute sind in erster Linie anämische Veränderungen, bestehend in Herabsetzungen der Zahl der Erythrocyten, beobachtet worden, hin und wieder hat man auch Erythroblasten gefunden. Die Leukocyten zeigen in den meisten Fällen leichte Vermehrung der Gesamtzahl ohne morphologische Besonderheiten, in einigen Fällen traten Myelocyten auf, dagegen scheint ein wirklich leukämoider Blutbefund bisher bei dieser Form von Knochentumoren nicht beobachtet zu sein.

Von den Symptomen sind weiter von Wichtigkeit die lokalen Erscheinungen von seiten der erkrankten Knochen, welche sich in lebhaften Druckschmerzen, später in Infraktionen, z. B. an den Rippen, oder auch in Spontanfrakturen äußern, so daß in diesen späteren Stadien die Diagnose nicht schwierig ist.

Dieses Symptomenbild, welches man bei Kranken mit chronischen, schwer definierbaren Neuralgien im Auge haben muß, wird von manchen als „Kahlersche Krankheit" bezeichnet.

Es handelt sich hierbei um multiple Geschwülste der Knochen, welche histologisch entweder aus Myelocyten- oder aus Lymphocytenanhäufungen bestehen, es ist aber auch neuerdings eine derartige Bildung beschrieben worden, welche aus Erythroblasten bestand, so daß Ribbert hierfür den Namen „Erythroblastom" oder „Erythrocytom" vorschlägt.

Der Verlauf des Leidens ist eminent chronisch. Von einer besonderen Therapie ist keine Rede.

c. Das Chlorom.

Als Chlorom bezeichnet man eine sehr seltene Geschwulstform, welche durch eine grasgrüne oder mehr graugrüne Farbe ein auffälliges Aussehen erhält.

Das Chlorom entwickelt sich hauptsächlich am Kopfe, oft vom Periost der Schädelknochen aus, besonders häufig in den Augen- und Nasenhöhlen. In anderen Fällen entwickelt es sich am Sternum, an der Wirbelsäule oder den Röhrenknochen. Die Geschwülste bleiben nicht regionär beschränkt, wie die Lymphome, sondern haben die Tendenz zum Überwuchern in die Nachbarorgane, so daß es z. B. zum Durchbruch der Geschwülste aus der Orbita in die Schädelhöhle kommt. Sie befallen ferner die Lymphdrüsen und den ganzen lymphatischen Apparat der inneren Organe, machen Schwellungen der Milz und erscheinen an allen diesen Stellen von demselben Bau und derselben Färbung, wie sie die Knochengeschwulst zeigt.

Das Chlorom befällt vorzugsweise jugendliche Personen im ersten bis dritten Jahrzehnt, anscheinend mehr das männliche als das weibliche Geschlecht.

Das Krankheitsbild ist dadurch besonders charakterisiert, daß fast in allen Fällen hochgradige Vermehrungen der Leukocyten im Blute vorkommen, welche in der Mehrzahl der Fälle größere basophile einkernige Formen darstellen, so daß hier zumeist ein Blutbefund wie bei der lymphoiden Leukämie vorliegt.

Sternberg unterscheidet zwei Formen des Chloroms: eine großzellige (lymphoide) und eine myeloide Form, die ungefähr in ähnlicher Weise voneinander abweichen, wie der lymphoide und gemischtzellige Blutbefund bei Leukämie.

Die anatomische Untersuchung der Geschwülste selbst ergibt bezüglich ihrer histologischen Struktur dieselben Differenzen, indem die meisten Fälle eine Wucherung von Rundzellen darstellen, welche Ähnlichkeit mit dem Lymphosarkom zeigen, da die proliferierten Zellen ebenso wie die Blutzellen den lymphoiden Typus zeigen, so daß Risel vorschlägt, sie als „Chlorolymphosarkom" zu bezeichnen, während Sternberg „Chloroleukosarkom" für richtiger hält.

Demgegenüber besteht die zweite Gruppe, entsprechend dem gemischtzelligen Blutbefunde aus mehr oder minder typischen Myelocyten, d. h. granulierten Formen, und Sternberg bezeichnet diese Formen daher als „Chloromyelosarkome". Bemerkenswert ist, daß sich in mehreren Fällen die Charcotschen Kristalle in den Organen, speziell im Marke fanden.

Der grüne Farbstoff selbst, welcher diesen Geschwülsten ihr eigentümliches Charakteristikum verleiht, ist bisher weder in seiner chemischen Konstitution noch in der Art seiner Entstehung erkannt worden.

Unzweifelhaft zeigen die Chlorome eine nahe Verwandtschaft zur echten Leukämie, indes sind die beobachteten Fälle bislang zu spärlich, um allzu weitgehende Schlüsse über ihre Stellung im allgemeinen System der Blutkrankheiten zu rechtfertigen.

d. Anaemia infantum pseudoleucaemica.

Unter diesem Namen ist von v. Jacksch eine dem Kindesalter eigentümliche Bluterkrankung beschrieben worden, welche indes kaum als ein selbständiges Krankheitsbild anzusehen ist. Diese Anämie kommt am häufigsten im Alter von 7—12 Monaten, seltener im 2. und 3. Lebensjahre vor. Sie entwickelt sich vorzugsweise auf der Basis von Rachitis und Lues und geht zumeist mit einer Schwellung der Milz und multiplen Drüsenschwellungen mäßiger Größe einher.

Im Blute findet man erhebliche Herabsetzung des spez. Gewichtes, starke Verringerung der Zahl und des Hb-Gehaltes der Erythrocyten, meist auch starke Poikilocytose und häufig kernhaltige rote Zellen, Veränderungen, wie sie bei Anämien schweren Grades auch sonst gefunden werden.

Die Leukocyten zeigen dabei auffällige Vermehrungen der Zahl, so daß bei der starken Verminderung der Erythrocyten Verhältniszahlen der Leukocyten zu den Erythrocyten wie bei der Leukämie entstehen

können. Dabei gehören aber die Leukocyten vorwiegend den normalen Typen an, und zwar prävalieren anscheinend in der Mehrzahl der Fälle die polynukleären Formen und in der Minderzahl die einkernigen Formen.

Der Verlauf dieses Leidens ist durchaus nicht ungünstig, vielmehr kann eine völlige Heilung eintreten.

Für die Frage, ob diese Anämien des Kindesalters zu einer der in den vorangehenden Kapiteln besprochenen sog. Blutkrankheiten gehören, ergeben sich folgende Erwägungen:

1. Zu den perniziösen Anämien können diese Zustände weder nach dem Blutbefunde noch nach dem Verlaufe gerechnet werden, denn erstens sind die Veränderungen an den Erythrocyten nicht so schwer, wie bei perniziösen Anämien, zweitens gehören die starken Leukocytosen nicht zum Blutbilde der letzteren, und besonders ist der Verlauf bei diesen kindlichen Anämien so viel gutartiger, daß nach Ansicht von Geißler und Japha lediglich die Überführung in günstige hygienische Bedingungen genügt, um die Krankheit zur Heilung zu bringen, so daß sie als eine kindliche Form perniziöser Anämien nicht angesehen werden können.
2. Zu der Leukämie können sie noch weniger gerechnet werden, da der Blutbefund trotz starker Leukocytenvermehrung keine Atypie der Zellformen aufweist, und da der Verlauf ein gutartiger ist.
3. Ebensowenig paßt das Symptombild in die Gruppe der pseudoleukämischen Erkrankungen, da die Drüsenschwellungen niemals annähernd so hohe Grade wie bei der Pseudoleukämie zeigen, und da auch die Leukocytenvermehrung, ebenso wie die schweren morphologischen Veränderungen der Erythrocyten weder bei Pseudoleukämie noch bei Anaemia splenica zum Blutbilde gehören und auch hier die günstige spontane Rückbildung der schweren Blutveränderung nicht in der Weise eintritt, wie bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum.

Man kann daher diese „Anaemia pseudoleucaemica“ oder, wie Monti und Berggrün sie nennen, „Anaemia gravis cum leucocytosi“, nicht zu den erwähnten Blutkrankheiten rechnen, und es erscheint nach den bisherigen Mitteilungen überhaupt nicht geboten, diese Zustände als selbständige Krankheitsbilder aufzufassen, sondern sie sind wohl am richtigsten als symptomatische Erscheinungen bei verschiedenen Grundkrankheiten anzusehen, welche anämisierend zu wirken vermögen, und die starke Leukocytose im Verein

mit den kernhaltigen Erythrocyten deutet darauf hin, daß eine lebhafte Reizung des Knochenmarkes vorhanden ist, das schon physiologisch im Kindesalter eine übernormale Ausfuhr von Leukocyten in die Zirkulation unterhält.

IX. Kapitel.

Hämocytolyse und hämorrhagische Diathesen.

1. Hämoglobinämie und Hämoglobinurie.

An verschiedenen Stellen der vorhergehenden Kapitel wurde auf die große Bedeutung aufmerksam gemacht, welche der gesteigerte Zerfall roter Blutkörperchen für die Entstehung vieler Anämien besitzt. Wir sahen, daß der Untergang der Zellen bei solchen chronischen Giftwirkungen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in der Blutbahn, sondern vorzugsweise in der Leber erfolgt, wobei allerdings in manchen Fällen auch eine Auflösung in der Pfortader eine Rolle spielen mag.

Wir haben diese Form der Giftwirkung, welche nicht zu direkter Zerstörung der Zellen, sondern nur zu einer Schädigung des Plasma mit verringerter Lebensdauer führt, als „plasmotrope“ Wirkung bezeichnet, gegenüber der „plasmolytischen“, welche von einer direkten Auflösung der Zellen gefolgt ist, und haben gesehen, daß es gewisse Gifte gibt, welche in der menschlichen Pathologie anscheinend nie zu einer Auflösung der Zellen in der Blutbahn führen, während viele Blutgifte je nach der Intensität ihrer Einwirkung zunächst nur plasmotrop, weiterhin aber auch plasmolytisch zu wirken vermögen.

Hämoglobinämie. Unter der Einwirkung verschiedenartiger Schädlichkeiten können rote Blutkörperchen innerhalb der Zirkulation zur Auflösung gelangen und zwar kann 1. das Hämoglobin aus der Zelle austreten und gelöst im Blute zirkulieren, während die Membranen als farblose, verschieden gestaltete Gebilde, sog. „Blutschatten“ erscheinen; 2. können die roten Blutkörperchen in einzelne Bröckel zerfallen und als solche im Blutstrome bis zu ihrem Untergange kreisen.

Da das Hb im Plasma gelöst ist, so erscheint das bei der Gerinnung abgeschiedene Serum je nach dem Hb-Gehalt verschieden rot gefärbt, von einem leichten rötlichen Schimmer bis zu intensiv rubinroter Färbung.

Am sichersten kann man das Vorhandensein einer Hämoglobinämie diagnostizieren, wenn sich außer der Rotfärbung des Serum im frischen Blutpräparate ausgelaugte Membranen und Zellbröckel nachweisen lassen.

Elimination der zerstörten roten Blutkörperchen aus der Zirkulation. Dieselbe gestaltet sich verschieden, je nach der Menge der zur Auflösung gelangten roten Blutkörperchen. Wenn die Menge des gelösten Hb nicht zu groß ist, so wird ein Teil desselben durch die Leberzellen in Bilirubin umgewandelt, ein anderer Teil als eisenhaltiger Farbstoff — Hämosiderin — in Leber, Milz, Knochenmark aufgespeichert. Nach Ponfick werden die bei der Zertrümmerung der roten Blutkörperchen gebildeten Schlacken vorwiegend von der Milz bewältigt, welche infolgedessen akut anschwillt, das Hb wird vorwiegend durch die Leber ausgeschieden.

Als Folgen der Hämocytolyse ergeben sich 1. eine Herabsetzung der Alkaleszenz des Blutes; dieselbe kommt dadurch zustande, daß bei dem Übergange des Oxyhämoglobins in den gelösten Zustand Phosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure frei werden. 2. Tritt infolge der Auflösung von roten Blutkörperchen auch eine Zerstörung weißer Blutzellen ein, wodurch die Kernsubstanzen derselben in Lösung kommen. 3. Durch alle diese gelösten Stoffe können bei stärkerer Giftwirkung intravaskuläre Gerinnungen und Intoxikationserscheinungen mit Fieber, Schüttelfrösten und schwerer Prostration auftreten, welche unmittelbar zum Tode führen können. 4. Wird durch die gesteigerte Zufuhr von Hb zur Leber und die infolgedessen vermehrte Bilirubinbildung die Galle zähflüssiger, es gelangt daher Gallenfarbstoff zur Resorption durch die Lymphwege der Gallengänge und es entsteht Ikterus, welchen man früher als „hämatogenen“ bezeichnete, aber heute in der geschilderten Weise wie jeden anderen Ikterus als „Resorptionsikterus“ auffaßt.

5. Wenn große Mengen von gelöstem Hb im Blute kreisen, so werden die bisher besprochenen Stätten der Ausscheidung insuffizient, das überschüssige Hb gelangt durch die Nieren zur Abscheidung, es tritt **Hämoglobinurie** ein. Das Hb erscheint im Urin in vielen Fällen als Methämoglobin, man muß also dann von Methämoglobinurie sprechen. Der Nachweis desselben durch eine der chemischen Proben und auf spektralanalytischem Wege ist leicht zu führen; den Beweis, daß es sich nicht um Hämaturie handelt, liefert die mikroskopische Untersuchung durch das Fehlen von roten Blutkörperchen im Sediment des Urins.

In schweren Fällen tritt eine Verstopfung der Harnkanälchen der Niere mit Hämoglobinschollen ein, welche zur Verminderung der Harnabsonderung und schließlich bis zur Anurie führen kann.

Es gibt eine überaus große Anzahl von Schädlichkeiten, besonders oder vielleicht ausschließlich chemischer Art, welche die roten Blutkörperchen angreifen können, und auch die Zahl der bisher bekannt gewordenen Gifte ist noch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten.

Die Wirkungsweise der Gifte ist verschieden und richtet sich einerseits nach der Menge des resorbierten Stoffes, anderseits nach dem Grade der Giftigkeit, wobei die individuelle Resistenz des Blutes eine große Rolle spielt, ferner ist aber auch die Reaktion der roten Zellen selbst gegenüber den Giften eine verschiedenartige und man kann daher unter den Blutgiften nach ihrer Wirkungsweise ungezwungen drei Gruppen unterscheiden:

1. solche Schädlichkeiten, welche ohne weiteres zur Auflösung roter Blutkörperchen in der Zirkulation führen,
2. Gifte, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins oder morphologische Degenerationserscheinungen bewirken, ohne nachfolgende Hämocytolyse und
3. Gifte, welche in kleinen Dosen nur den Chemismus der Zellen beeinflussen, in größeren außerdem plasmolytisch wirken.

Die Übersicht über diese Gifte kann nur in gedrängter Form gegeben werden, für Spezialstudien muß auf die Lehrbücher der Intoxikationen von Kobert, L. Lewin, R. Heinz u. a. verwiesen werden.

1. Gruppe.

Schädlichkeiten, welche zur Auflösung roter Blutkörperchen führen. Für klinische Zwecke kommen hier in Betracht:

1. **Transfusionen von heterogenem Blute.** Besonders die in der Therapie eine Zeitlang viel ausgeführten Lammbluttransfusionen bei Menschen, aber auch sonstige im Tierexperimente angewandte Einspritzungen von Blut einer fremden Tierspezies führen zur Auflösung von roten Blutkörperchen und Intoxikationserscheinungen, welche in Schüttelfrost und Fieber, Atemnot und Hustenreiz und blutig tingiertem Auswurfe (bei Menschen), Kopfschmerzen, Hyperämie der Haut und vermehrter Peristaltik bestehen, wozu sich weiterhin Ikterus, Leber- und Milzschwellung, Albuminurie und Hämoglobinurie hinzugesellen.

2. **Verbrennungen und Verbrühungen** rufen bei Menschen Methämoglobinämie und Methämoglobinurie hervor, jedoch in so mäßiger Intensität, daß die Todesursache nicht in diesen Blutveränderungen zu suchen ist.

3. **Arsenwasserstoff.** Die Einatmung von AsH_3, welcher im gewöhnlichen Leben mit Wasserstoff gemischt vorkommt, übt eine schwere Giftwirkung auf das Blut aus, bestehend in Hämoglobinurie, Ikterus, Schwellung der Leber und Milz, sowie Hämoglobininfarkten der Nieren.

4. **Morcheln.** Die in weiter Verbreitung vorkommende Lorchel (Helvella esculenta), fälschlich gemeinhin als Morchel bezeichnet, besitzt in wässerigen Auszügen eine intensive Giftwirkung auf das Blut, bestehend in Hämoglobinämie, Ikterus, Hämoglobinurie, Verstopfung der Nieren mit Exitus letalis in schweren Fällen. Die getrockneten Lorcheln sind ungiftig, ebenso die in heißem Wasser abgebrühten, wobei der Giftstoff in der Brühe enthalten ist. Als giftiges Prinzip der Lorcheln ist die Helvellasäure anzusehen.

5. **Schlangengift, Skorpiongift, Bienengift.** Das Gift der Schlangen ist bei den einzelnen Arten verschieden, es gehört zu den Toxalbuminen und bewirkt lokal an der Beißstelle eine Nekrose der Gewebe mit stark blutiger Durchtränkung, im Blute selbst eine Auflösung der roten Blutkörperchen mit den besprochenen Folgeerscheinungen. Auch der Skorpionbiß wirkt zerstörend und koagulierend auf die roten Blutkörperchen.

In ähnlicher Weise wirken die Giftdrüsen, welche an den Stacheln der Bienen sitzen. Zu einigen Hundert in physiologischer Kochsalzlösung verrieben, bewirken sie nach Langer bei intravenöser Einspritzung Hämocytolyse, unter Umständen bis zur Hämoglobinurie.

6. **Gallensäuren** können bei cholämischen Zuständen wahrscheinlich im Verein mit anderen toxischen Produkten, hämocytolytisch wirken.

7. **Infektionskrankheiten.** Am häufigsten führen die schweren Malariaerkrankungen zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. In bezug auf die neuerdings viel diskutierte Rolle des Chinins bei der Entstehung dieser Anfälle sei hier nur in Kürze bemerkt, daß nach Murri noch niemals Hämoglobinurie infolge von Chiningebrauch beobachtet worden ist, wenn nicht Malaria vorangegangen war, so daß man annehmen muß, daß durch letztere eine Schwächung und Disposition der Blutzellen geschaffen wird.

Bei Scharlach beobachtete Heubner und bei Typhus Immermann das Auftreten dieser Komplikation. Bei schwerer Sepsis fand ich hochgradige Hämoglobinämie.

8. Die sog. **Winckelsche Krankheit,** eine seltene schwere Allgemeinerkrankung Neugeborener, welche mit schweren Allgemein-

symptomen, Coma, Somnolenz, unter starker Hämoglobinurie, Ikterus und hämorrhagischer Diathese zum Tode führt, ist ebenfalls hierher zu rechnen.

9. Nach Gebrauch von **Extractum filicis maris aethereum** habe ich mehrfach erhebliche Hämocytolyse mit Ikterus auftreten sehen, und Georgiewski hat später in Tierexperimenten die Folgen der vermehrten Blutkörperchenzerstörung in der starken Siderose der Leber, Milz und des Knochenmarkes nachgewiesen.

2. Gruppe.

A. Gifte, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins bewirken, ohne daß eine Hämocytolyse zu folgen braucht:

1. **Stickoxyd** und **Kohlenoxyd** können an Stelle des O_2 im Blute auftreten, doch hat das NO kein praktisches Interesse, um so mehr jedoch das Kohlenoxyd, welches im Kohlendunst und Leuchtgas enthalten ist und zu häufigen Vergiftungen Veranlassung gibt.

Das CO verdrängt O_2 im Blute und bildet eine feste Verbindung mit dem Hb, das Kohlenoxyd-Hämoglobin, doch tritt auch bei den schwersten Vergiftungen intra vitam niemals eine Sättigung des Blutes mit CO ein. Die roten Blutkörperchen werden in ihrer Gestalt dabei nicht geändert, sie zerfallen auch nicht in der Blutbahn. Das Blut nimmt bei CO-Vergiftungen im ganzen eine auffallend hellrote Färbung an, welche es auch nach dem Tode beibehält. Die durch das CO mit Beschlag belegten roten Blutkörperchen sind für den respiratorischen Gaswechsel völlig unbrauchbar geworden, und es erklärt sich hieraus die Schwere der Vergiftungserscheinungen bei einigermaßen intensiver Einwirkung des Gases. Die Vergiftung ist demgemäß als eine innere Erstickung aufzufassen.

Die Diagnose der CO-Vergiftung ist häufig sehr leicht aus der auffällig hellroten Beschaffenheit des Blutes zu stellen. Der sichere Nachweis des CO-Hb wird durch die spektralanalytische Untersuchung geliefert. Die Streifen des CO-Hb geben fast dasselbe Bild, wie die des O_2-Hb, nur ist das Spektrum des CO-Hb ein wenig nach rechts von dem des O_2-Hb gerückt. Dieser Unterschied ist indes nicht so sehr in die Augen fallend, vielmehr zeichnet sich in charakteristischer Weise das Spektrum des CO-Hb dadurch aus, daß es sich bei Zusatz von reduzierenden Mitteln nicht ändert, während das O_2-Hb unter den gleichen Bedingungen sein zweistreifiges Spektrum verliert und den breiten Streifen des reduzierten Hb zeigt. Bei Zusatz von 10%iger Ätznatronlösung zeigt CO-Hb beim Erwärmen eine zinnoberrote Färbung, während O_2-Hb bei gleicher Behandlung in eine schwarzbraune, grünliche Masse verwandelt wird.

2. **Blausäure.** Vergiftungen mit Blausäure und Zyankali kommen teils aus selbstmörderischer Absicht, seltener du ehentliches Ein-

dringen der Gifte in Wunden und durch toxische Dosen von Bittermandelwasser in der Therapie vor.

Das Blut zeigt, besonders wenn es aus venösen Bezirken stammt, bei Blausäurevergiftungen eine auffallend hellrote Färbung, welche auf eigentümlichen Blutveränderungen beruht.

Von Schönbein wurde gezeigt, daß durch die Anwesenheit von Blausäure die Gewebe die Fähigkeit verlieren, Sauerstoff zu binden und zu verbrauchen, daß somit eine innere Erstickung bei Vorhandensein von überschüssigem O_2 eintritt.

B. Gifte, welche nur morphologische Veränderungen der roten Blutzellen bewirken, ohne daß Hämocytolyse eintritt:

1. **Das Blei** ist, wie bereits mehrfach erwähnt, der Typus dieser Gifte. Während man früher die auffällige Blässe der Haut bei Malern, Schriftsetzern und Bleiarbeitern bei dem Fehlen von nachweisbaren Veränderungen im Blute zumeist auf peripherische Gefäßkontraktionen mit mangelhafter Durchblutung der Haut infolge der Bleiwirkung auf die Gefäßmuskulatur bezog, mithin die Blässe bei Bleivergiftung nur als „scheinbare Anämie“ gelten ließ, gelang es im Jahre 1899 meinem Mitarbeiter Hamel und mir, nachzuweisen, daß das Blei tatsächlich ein Blutgift von eigenartiger Wirkungsweise ist. Wir machten darauf aufmerksam, daß alle Bleivergifteten in auffälliger Regelmäßigkeit und in großer Zahl körnig degenerierte, d. h. nur im fixierten und mit basischen Farbstoffen gefärbten Präparate als geschädigt erkennbare Erythrocyten aufweisen, und zeigten damit, daß das Blei tatsächlich diese Zellen angreift, nur nicht in der bisher bekannten Weise der Hämocytolyse.

Es ergab sich hieraus, daß die vielfach angezweifelte anämisierende Einwirkung des Bleies, auf welche bereits das klassische Werk von Tanquerel les Planches aufmerksam macht und welche auch von Andral, sowie von Becquerel und Rodier angenommen wurde, tatsächlich zu Recht besteht.

In der Folgezeit haben wir unsere Erfahrungen an einer sehr großen Zahl von Bleikranken erweitert und gefunden, daß

1. reichliche körnig degenerierte Erythrocyten bei jedem Bleikranken vorkommen, mithin eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung besitzen,
2. daß auch Bleiarbeiter, welche noch keine Krankheitserscheinungen darbieten, in mehr oder minder reichlichem Maße diese Körnchenzellen zeigen,
3. daß die Zahl der degenerierten Zellen im allgemeinen parallel der Schwere der allgemeinen Krankheitssymptome läuft,

4. daß die Körnchenzellen in einigen Wochen aus dem Blute schwinden, wenn die Kranken der Bleieinwirkung entrückt und mit Abführmitteln, Bädern usw. behandelt sind;
5. als Nebenbefund hat sich ergeben, daß bei manchen Bleivergifteten starke Leukocytenvermehrungen mit auffällig zahlreichen atypischen Formen auftreten können, so daß man geradezu von einem leukämoiden Blutbefunde sprechen könnte. Ebenso können Erythroblasten bei schwerer Bleivergiftung auftreten.

Ich bemerke dabei, daß wir seit Jahren bei allen Kranken mit Zeichen gewerblicher Vergiftungen, z. B. durch Schwefelsäure, ferner bei Quecksilberinjektionen und Schmierkuren, ferner bei absichtlichen Vergiftungen mit Lysol, Oxalsäure, Kalium chloricum, Salmiak niemals körnige Degenerationen der Erythrocyten beobachtet haben, sofern nicht sekundäre Erkrankungen, z. B. Enteritiden, infolge der Giftwirkungen auftraten.

Die große Bedeutung der Körnchenbefunde für die Diagnose der Bleivergiftung hatte bereits van Emden und Kleerekoper veranlaßt, Blutuntersuchungen bei Bleiarbeitern zu prophylaktischen Zwecken vorzuschlagen, und auf Grund der Untersuchungen von Büsing habe ich vor kurzem empfohlen, die besonders gefährdeten Arbeiter der Bleifabriken von Zeit zu Zeit auf ihr Blut zu untersuchen, um diejenigen herauszufinden, welche zwar noch keine Kolik oder sonstige manifeste Symptome des Saturnismus zeigen, aber doch im Blute schwere Schädigungen durch dies Gift erkennen lassen, ähnlich wie man in den Tropen auf diese Weise die latente Malariainfektion ermittelt. Ich habe vorgeschlagen, solche Arbeiter, welche auch ohne sonstige Krankheitserscheinungen starke Blutveränderungen zeigen, d. h. in jedem Gesichtsfelde eines Trockenpräparates mehrere Körnchenzellen erkennen lassen, zeitweilig aus der Bleiarbeit zu entfernen und im Außendienste zu beschäftigen, um hierdurch das Eintreten allgemeiner schwerer Vergiftungserscheinungen zu verhindern.

2. In ähnlicher Weise wirkt **das Karzinom** durch Produktion von Giftstoffen, und

3. **Toxine der verschiedensten Mikroorganismen**, besonders bei Darmfäulnis, bei Sepsis, bei Beri-Beri und Intermittens.

3. Gruppe.

Als weitere Blutgifte figurieren chemische Substanzen, welche das **Hb der roten Blutkörperchen in Methämoglobin verwandeln,** worauf ein Teil derselben keine weiteren Schädigungen ausübt, der größere Teil aber zur Auflösung von roten Blutkörperchen führt. Das Methämo-

globin unterscheidet sich vom Oxy-Hb lediglich dadurch, daß der Sauerstoff bei demselben erheblich fester gebunden ist als bei dem Oxy-Hb, während die Menge des austreibbaren Sauerstoffes im Methämoglobin die gleiche ist, wie im Oxyhämoglobin. Die Farbe des Met-Hb ist sepiabraun.

Für die Klinik sind folgende Gifte am wichtigsten:

1. **Chlorsaures Kali.** Wegen der vielfachen therapeutischen Verwendung dieses Mittels sind Vergiftungen mit demselben verhältnismäßig häufig. Das chlorsaure Kali wandelt das Oxyhämoglobin in Methämoglobin im Blute um und zerstört die roten Blutkörperchen, so daß sich bei Kalichloricum-Vergiftungen dieselben Folgeerscheinungen der Hämoglobinämie finden, wie bei der zuerst besprochenen Gruppe.

2. **Pyrogallol, Pyrogallussäure** wird bei Hautkrankheiten vielfach angewandt und kann bei unvorsichtigem Gebrauche zum Tode führen durch Zerstörung von roten Blutkörperchen.

3. **Nitrobenzol**-Vergiftungen werden in der Technik bei der Fabrikation von Anilinfarbstoffen und Sprengstoffen beobachtet und entstehen durch Einatmung der Dämpfe dieses Stoffes.

4. **Chromsäure** scheint nach Mitteilungen von Sticker ebenfalls Methämoglobinurie (z. B. nach Applikation per vaginam behufs Ätzung) hervorzurufen.

5. Das **Anilin** wandelt den Blutfarbstoff ebenfalls in Met-Hb um, und für klinische Zwecke besonders wichtig ist, daß das Antifebrin (Acetanilid) nach mäßigen Tagesdosen von 2—3 g bei ausgesprochener Cyanose im Blute Met-Hb nachweisen läßt.

6. **Phenacetin, Phenokoll** und **Lactophenin** können ebenfalls Met-Hb bilden und zur Hämocytolyse führen.

7. Das **Hydrazin** und besonders das **Phenylhydrazin** können nach Lewin schon bei Resorption kleiner Mengen infolge von Hautverletzungen Met-Hb bilden.

2. Paroxysmale Hämoglobinurie.

Abweichend von den bisher besprochenen Formen von Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, welche auf die Wirkung bekannter Gifte zurückzuführen waren, liegt bei den paroxysmalen Formen kein sicher zu bestimmender Giftstoff als ätiologisches Moment vor. Die Krankheit besteht darin, daß bei gewissen Individuen anfallsweise auf geringfügige äußere Veranlassungen unter mehr oder minder ausgesprochenen Allgemeinerscheinungen, wie Frost, Kopfschmerz, Fieber, starker Abgeschlagenheit, der Urin eine tiefrote bis schwärzliche Farbe annimmt, welche auf der Anwesenheit von

gelöstem Hämoglobin beruht. Diese Paroxysmen gehen mit Anschwellung der Leber und Milz, häufig auch mit Schmerzen in der Nierengegend einher, können verschieden lange Zeit dauern und zeigen eine besondere Neigung zu Rezidiven.

Ätiologisches. Das Auftreten dieser Erkrankung ist in jedem Lebensalter beobachtet worden; von den Geschlechtern ist das männliche häufiger befallen. In einer großen Zahl von Beobachtungen über paroxysmale Hämoglobinurie findet sich die Angabe, daß akquirierte oder kongenitale Lues bestanden habe, so daß diesem Momente eine gewisse Bedeutung bei dem Zustandekommen des Prozesses zuzuschreiben ist. Ebenso soll das Überstehen von Malariaerkrankungen und Inanitionszuständen disponieren. Als Momente, welche unmittelbar den Anfall auszulösen imstande sind, hat man beobachtet: Einwirkung von Kälte auf den Körper im allgemeinen, lokale Kälteeinwirkung, z. B. durch Eintauchen der Hände oder Füße in kaltes Wasser, Muskelanstrengungen beim Gehen, während andere Muskelanstrengungen keinen Einfluß ausüben; ferner psychische Erregungen, Schreck, Ärger, Exzesse in baccho et venere. Besonders durch Eintauchen der Hände oder Füße in kaltes Wasser kann man bei disponierten Individuen in kurzer Frist von 10—30 Minuten einen derartigen Anfall hervorrufen.

Blutbefunde. Die auffälligste Veränderung des Blutes besteht in der Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, welche im Paroxysmus zur Auflösung gelangen und je nach der Schwere des Anfalls in stärkerem oder geringerem Maße verringert sein können, das klare Serum ist durch Hämoglobin rubinrot gefärbt, ohne rote Blutkörperchen zu enthalten.

Die Untersuchung eines frischen Blutströpfchens auf der Höhe des Anfalls ergibt in ausgesprochenen Fällen neben der Mehrzahl normaler roter Blutkörperchen solche von bizarren Formen, vielfach ausgebuchtet und über die Fläche gebogen, an Poikilocyten erinnernd. Einzelne solcher verbogenen Blutscheiben erscheinen mehr oder minder ihres Hb-Gehaltes beraubt, ausgelaugt — sog. Blutschatten; daneben sieht man Zerfallskörperchen.

Die Gerinnbarkeit des Blutes ist erhöht; doch soll sich der schnell geronnene Blutkuchen sehr rasch wieder lösen.

Die Leukocyten zeigen nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren keine nennenswerten Veränderungen.

Eine sichere Erklärung für das Zustandekommen dieser Anfälle gibt es einstweilen nicht. Aller Wahrscheinlichkeit werden sie durch Erregungen des vasomotorischen Nervensystems hervorgerufen, welche bei disponierten Individuen, deren Blutzellen eine ungenügende Resistenz

besitzen, zur Auflösung eines Teils dieser pathologisch konstituierten roten Zellen führen, ähnlich wie man dies bei den hämoglobinurischen Anfällen der Tropenbewohner sieht, deren Blutzellen durch klimatische Einflüsse geschwächt sind.

3. Schwangerschafts-Hämoglobinurie.

In der Schwangerschaft kann Hämoglobinurie mit Ikterus, Milzschwellung und Störungen des Allgemeinbefindens eintreten, welche nach den bisherigen Erfahrungen gutartig verläuft.

Eine direkte Ursache dieser Hämoglobinurie ist bisher nicht beobachtet worden, sie ist dadurch als unmittelbare Folge der Schwangerschaft charakterisiert, daß sie nach erfolgter Geburt ohne weiteres schwindet, dagegen bei erneuter Schwangerschaft wieder eintritt. Diese Hämoglobinurie zeigt somit ein ganz ähnliches Verhalten wie die viel häufiger vorkommende Schwangerschaftsnephritis und dürfte wohl ebenso wie diese auf die Wirksamkeit irgend welcher, durch abnormen Stoffwechsel bedingter Autotoxine zurückzuführen sein.

Ebenso beobachtete ich eine Graviditäts-Hämaturie bei einer Patientin, welche sich bei jeder Schwangerschaft wiederholte, im übrigen ebenso gutartig verlief und nach Eintritt der Geburt wieder schwand.

4. Die hämorrhagischen Diathesen.

Purpura, Morbus maculosus Werlhofi, Skorbut, Barlowsche Krankheit, Hämophilie.

Die Krankheiten dieses Abschnittes, bei denen die Neigung zu Blutungen als Hauptsymptom obenan steht, haben bisher in bezug auf die Zusammensetzung des Blutes selbst sehr unbefriedigende Untersuchungsergebnisse gezeitigt.

Bei den unkomplizierten Fällen von **Purpura hämorrhagica** haben die meisten Autoren nur ganz geringfügige Verminderungen der Erythrocytenzahl gefunden. Dabei zeigen die roten Blutkörperchen meist eine schnelle Regeneration und morphologisch keine besonderen Abweichungen, nur selten beobachtet man bei protrahierten Hämorrhagien kernhaltige rote Blutkörperchen und solche mit polychromatophilem Protoplasma.

Auch beim **Skorbut** haben die Untersuchungen keine irgendwie charakteristischen Veränderungen des Blutes ergeben, sondern lediglich Erscheinungen einfacher Anämie, entsprechend der Schwere der Erkrankung, und auch hier zeigt das Blut in solchen Fällen, welche günstig verlaufen, eine schnelle Regeneration der zelligen Elemente.

Der Hb-Gehalt scheint nach den vorliegenden Mitteilungen stärker verringert zu sein, als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Die Leukocyten sind zumeist an Zahl vermehrt, zwischen 20000 und 47000 schwankend, doch soll das Auftreten der Leukocytose an die den Skorbut komplizierenden Entzündungen gebunden sein.

Von den Ergebnissen der chemischen Untersuchungen wurde früher besonders die Verminderung des Kaligehaltes im Blute hervorgehoben, welche man auf Grund der Untersuchungen Garrods annahm, da dieser den Urin Skorbutischer auffällig kaliarm fand. Neuere Untersuchungen haben erwiesen, daß bei allen einfachen Anämien das Blut besonders an Kali verarmt, und daß bei Skorbut der Gehalt an Kali und Natron im Blute in denselben Verhältnissen schwankt, wie bei anderen leichteren Anämien, daß jedenfalls keine besonders starke Kaliverminderung besteht.

Über die Ätiologie des Skorbutes sind in neuerer Zeit interessante Experimente von Fr. G. Jackson und Vaughan Harley an drei Gruppen von Affen angestellt worden, um den Einfluß der Nahrung auf die Entstehung der Krankheit zu studieren, speziell in Rücksicht auf den altbekannten kurativen Wert frischer Pflanzenstoffe.

Während die erste Gruppe, welche mit gekochtem Reis, etwas Mais und einer kleinen Quantität frischen Fleisches gefüttert wurde, keine skorbutischen Erscheinungen zeigte, traten diese bei der zweiten Gruppe auf, welche anstatt des frischen verdorbenes Fleisch erhielt, und bei einer dritten Gruppe in ähnlicher Weise, obwohl bei dieser frische Vegetabilien gleichzeitig gegeben wurden. Die Autoren glauben infolgedessen, daß nicht der Ausschluß frischer Vegetabilien und exklusiver Genuß von Fleisch den Skorbut hervorruft, sondern daß es die Ptomanie des verdorbenen Fleisches sind, die zur Intoxikation und schweren Erkrankung führen. Sie führen als Beispiel Nansen und Johannsen an, die monatelang nur von Fleisch und Fett lebten, trotzdem aber gesund blieben, da beides unverdorben war, und sie legen daher bei der Prophylaxe des Skorbutes das Hauptgewicht auf gute Beschaffenheit des Fleisches. — Diesen Anschauungen gegenüber weist Home auf die altbewährten Erfahrungen über die günstige Wirkung der Vegetabilien, speziell des Zitronensaftes bei Skorbut hin. Seiner Ansicht nach entsteht der Skorbut nicht durch primäre Ptomainresorption, sondern durch die im verdorbenen Fleisch vorhandenen Bakterien, welche eine Entzündung des Zahnfleisches hervorrufen, worauf sich die skorbutischen Symptome durch sekundäre Infektion des Verdauungstraktus in ähnlicher Weise entwickeln sollen, wie dies W. Hunter (s. oben) für die perniziöse Anämie annimmt. Er hält den Zitronensaft (und ähnliche Vegetabilien)

als ein lokales Antisepticum, Stomachicum und Antifermentativum und für ein geradezu spezifisches antiskorbutisches Mittel.

Bei der **Barlow**schen **Krankheit** sind nach Barlows Ansicht die Erscheinungen von Anämie ebenso als Folgen der subperiostal und an anderen Stellen ergossenen innerlichen Blutungen aufzufassen, wie bei Hämorrhagien nach außen. Daß bei weitverbreitetem Sitze starker Blutungen sich auch bei Barlowscher Krankheit hochgradige Anämie entwickeln kann, zeigt eine Beobachtung von Reinert, bei welcher der Hb-Gehalt kurz vor dem Tode auf 17 %, die Zahl der roten Blutkörperchen auf 976000 im Kubikmillimeter sank. Die Leukocyten waren in diesem Falle etwas vermehrt. Bei der Autopsie zeigte das Knochenmark Umwandlung in rotes lymphoides Mark, also ebenfalls Merkmale schwerer Anämie.

Die **Hämophilie** ist noch heute, trotzdem die Krankheit schon in den ältesten Zeiten beobachtet ist, ihrem Wesen nach vollständig rätselhaft.

Von allen Formen hämorrhagischer Diathese stellt sie einen Typus dar, welcher sich erblich häufig durch Generationen hindurch fortpflanzt, und dadurch charakterisiert ist, daß auf kleine, unscheinbare Verletzungen, aber auch ohne äußere Veranlassungen Blutungen auftreten, welche sich durch eine abnorme Hartnäckigkeit auszeichnen.

Die Frage der Vererbung spielt eine bedeutende Rolle bei dieser Krankheit. Eine neuere Statistik von Lossen über den Stammbaum der Familie Mampel in der Nähe von Heidelberg ergibt, daß von 207 Mitgliedern der verschiedenen Generationen 111 männlichen und 96 weiblichen Geschlechts waren. Von diesen waren 37 Bluter, und zwar alle männlichen Geschlechts und 18 dieser Bluter gingen an Blutungen zugrunde. Auch die neueste Statistik von Sahli über das familiäre Auftreten der Hämophilie ergibt bei vier Familien ein völliges Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts. Goodall dagegen gibt an, daß, allerdings selten, auch bei Frauen Hämophilie auftritt, und Grant schließt aus dem auffälligen Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts auf einen schützenden Einfluß der Ovarien gegenüber dieser Diathese und will auch von der therapeutischen Anwendung von Ovarialextrakt bei Knaben Heilerfolge gesehen haben.

Bei sorgfältigen neueren histologischen Untersuchungen fand Sahli die roten Zellen völlig intakt, die Leukocyten weder an Zahl noch morphologisch verändert. Ferner konstatierte dieser Autor, daß der Blutdruck eher niedrig als erhöht war, daß die Trockenrückstände des Serum, der osmotische Druck desselben und die Alkaleszenzbestimmungen durchweg normale Werte aufwiesen, so daß hiernach, in Übereinstimmung mit den meisten sonstigen Angaben, in allen diesen Qualitäten des Blutes und auch im Verhalten des Blutdruckes die Ursache der Hämophilie nicht gesucht werden kann.

Die Gerinnbarkeit des Blutes spielt naturgemäß in den Kontroversen eine wichtige Rolle. Während einige eine herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit angeben, tritt die letztere nach anderen erst in den späteren Stadien, wenn bereits viel Blut verloren ist, ein, doch liegt

hierin durchaus kein Widerspruch, denn unter gewöhnlichen Verhältnissen tritt gerade bei länger dauernden Blutungen eine zunehmende Beschleunigung der Gerinnung ein, und die beim Verbluten zuletzt ausfließenden Portionen gerinnen häufig momentan. Es zeigt deshalb gerade die Beobachtung der verlangsamten Gerinnung in den späteren Stadien die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit in der deutlichsten Weise.

Als Ursachen dieser Neigung zu Blutungen und der schwierigen Stillbarkeit derselben hat man 1. eine abnorme Zartheit und Brüchigkeit der feinsten Blutgefäße angenommen, wozu 2. eine fehlerhafte Mischung des Blutes sich hinzugesellen soll, welche eine Verlangsamung der Gerinnung und abnorm weiche Beschaffenheit der Gerinnsel bewirkt; 3. hat Immermann die Vermutung aufgestellt, daß bei Hämophilen häufig eine Vermehrung der Gesamtblutmasse — Plethora vera — bestehe, welche die Blutungen begünstigen soll. Auch abnorme Erregungszustände, Herzklopfen usw. sollen die Blutungen begünstigen.

Demgegenüber weist Sahli mit Recht darauf hin, daß in den meisten Fällen von einer Plethora keine Rede sein kann, eine Ansicht, welche ich aus eigenen Beobachtungen nur bestätigen kann. Auch fand Sahli, wie erwähnt, den Blutdruck eher erniedrigt. Auch die Mischungsverhältnisse des Blutes sind nur insofern verändert, als ein oder mehrere der zur Fibrinbildung nötigen Stoffe fehlen. Nach Sahli geben die Gefäßwände und die Blutzellen bei Hämophilie weniger leicht die zymoplastische Substanz ab, oder sie besitzen weniger davon, vielleicht ist eine vererbbare Fehlerhaftigkeit des Keimplasma daran schuld.

Die Therapie wird seit alters mit lokalen Tamponaden der blutenden Stellen geführt. Neuerdings werden als lokale Styptika Lösungen von Adrenalin verwendet, gleichzeitig aber wird auch Adrenalin innerlich verabreicht.

Zur lokalen Tamponade empfiehlt Parry Tampons mit Calciumchloridlösung (2 : 30).

Ob die Verabreichung von Kalkpräparaten vielleicht die Gerinnung des Blutes bei derartigen Kranken zu steigern vermag, dürfte zu erproben sein. Ich habe bei verschiedenen Hämophilien durch längere Darreichung von Kalk bei vorzugsweise vegetabilischer Diät auffällige Besserungen des Allgemeinbefindens und Schwinden der spontanen Blutungen beobachtet.

Neuerdings haben F. Krause u. a. mit günstigem Erfolge subkutane Gelatineinjektionen zur Blutstillung bei Hämophilie ausgeführt.

X. Kapitel.

Infektionskrankheiten.

Aus diesem weitschichtigen Gebiete sollen nur folgende, für die ärztliche Praxis wichtige Punkte hervorgehoben werden:

Bakteriologisches. Bekanntlich wurde eine der ersten bakteriologischen Entdeckungen gerade im Blute, und zwar bei milzbrandkranken Rindern im Jahre 1849 von dem Barmer Arzte Pollender gemacht, welcher in demselben feine stäbchenförmige Gebilde fand, eine Entdeckung, die kurz darauf, unabhängig von der ersten, ebenfalls von Brauell gemacht wurde. Hieran schloß sich im Jahre 1873 die nicht minder wichtige Entdeckung der Spirille des Rekurrensfiebers durch Obermeier, und gerade diese beiden Bakterien, welche vor der eigentlichen bakteriologischen Epoche entdeckt sind, spielen bis heute unter all den vielen Bakterien, welche man im Blute gefunden hat, die erste Rolle in bezug auf die Leichtigkeit und Sicherheit des Nachweises, sowie die klinisch-diagnostische Bedeutung.

Später sind die verschiedensten Bakterien im Blute nicht nur bei Infektionskrankheiten gefunden worden, und wir haben bereits bei Besprechung der perniziösen Anämie, der Leukämie und Pseudoleukämie gesehen, daß man auf Grund dieser Befunde alsbald den weitgehenden Schluß gezogen hat, daß auch diese erwähnten Krankheiten als bakterielle Infektionskrankheiten aufzufassen seien.

Es sind indes bei bakteriologischen Blutuntersuchungen folgende zwei Punkte zu berücksichtigen, welche zur Vorsicht gegenüber manchen Befunden von Keimen im Blute mahnen:

1. **Die Technik der Untersuchungen des Blutes auf Bakterien** bietet erhebliche Schwierigkeiten dar. Zunächst ist hier die Untersuchung frischer Blutströpfchen zu erwähnen, welche bei Milzbrandinfektion und Rekurrens schon bei Betrachtung mit stärkeren Trockensystemen die Bakterien deutlich erkennen läßt, in allen anderen Fällen aber resultatlos bleibt, da die sonstigen pathogenen Mikroorganismen nicht ohne weiteres von Krüppelformen und Zerfallskörperchen im Blute zu unterscheiden sind, welche nicht nur die sogenannte Molekularbewegung, sondern anscheinend infolge von Kontraktilität ihrer Substanz auch Eigenbewegung zeigen können.

Nicht viel anders verhält es sich mit Trockenpräparaten des Blutes, welche mit bakterienfärbenden Stoffen behandelt sind. Auch hier finden sich Zerfallskörperchen im Blute, und zwar wohl besonders Abkömmlinge der Kernsubstanzen welche die basischen Anilinfarbstoffe ebenso aufnehmen wie die Bakterien, und daher infolge ihrer rundlichen Gestalt sehr leicht kleinste Kokken, manchmal aber auch kleine Stäbchen vortäuschen können.

Es ist infolgedessen unumgänglich notwendig, die Untersuchung des Blutes auf Bakterien durch Übertragung von Blutproben auf Nährböden oder auf Versuchstiere auszuführen und auch hier sind noch erhebliche Schwierigkeiten zu berücksichtigen.

Dieselben beruhen darauf, daß erstens beim Übertritt eines Blutströpfchens auf die, wenn auch noch so gut gereinigte und desinfizierte Haut immer die Möglichkeit einer Verunreinigung des Blutes mit Keimen gegeben ist, weil die Haut schwer von allen anhaftenden Keimen zu säubern ist, und auch während der für die Impfung unvermeidlich notwendigen Zeit ein Hinauffallen von Keimen aus der Luft sehr leicht möglich ist.

Zweitens aber liegt die Schwierigkeit darin, daß wohl nur bei sehr wenigen Krankheiten, bei welchen man Spaltpilze im Blute antrifft, dieselben darin so massenhaft enthalten sind, daß man Aussicht hat, in jedem Blutströpfchen ein oder mehrere Exemplare derselben zu erhalten, wie es z. B. bei der Febris recurrens tatsächlich häufig der Fall ist.

In der Mehrzahl der untersuchten Fälle sind vielmehr die Bakterien nur in geringer Zahl im Blute kreisend anzutreffen, und es muß deshalb immer als ein Glücksfall betrachtet werden, wenn es gelingt, in einem oder auch mehreren kleinen, einer Inzision entquellenden Tröpfchen wirklich Bakterien zu finden.

Die Schwierigkeiten sind allen Untersuchern, welche sich mit der Bakteriologie des Blutes beschäftigt haben, entgegengetreten und haben dazu geführt, Blut in größeren Quantitäten am besten durch Punktion einer Armvene zu entnehmen und teils auf größere Mengen von Nährbouillon, teils auf feste Nährböden zu übertragen.

2. **Ein positiver Befund von Bakterien im Blute,** selbst wenn er mit zuverlässigen Methoden in unzweifelhafter Weise erhoben ist, beweist noch nicht, daß ein ursächliches Verhältnis zwischen dem gefundenen Bakterium und der vorliegenden Krankheit obwaltet.

Abgesehen davon, daß bakterielle Infektionen als Akzidentien zu den verschiedensten Erkrankungen hinzutreten können, haben die neuesten Untersuchungen bei Tieren ergeben, daß Mikroorganismen während der Verdauung aus dem Darm in den Chylus und die Zirkulation gelangen können. Im nüchternen Zustande soll das Blut steril sein, oder nur geringe Mengen von Bakterien enthalten, da die Lunge und andere Organe als Filter für die Mikroorganismen dienen. Beim Menschen sollen während einer protrahierten Agone Bakterien aus dem Darme in das Blut übertreten, und besonders das Bacterium coli commune soll bei einer großen Zahl von Menschen vor dem Tode in die Zirkulation gelangen und sich vorzugsweise in der Milz, dem Knochenmark, der Leber und Schilddrüse vermehren.

Die Wirkung der bakteriellen Produkte auf die Erythrocyten ist eine äußerst verschiedene. Es gibt einige Infektionskrankheiten, bei welchen durchaus keine Anhaltepunkte für eine direkte schädigende Wirkung gegenüber den roten Zellen zu finden sind, und zwar rechne ich hierher besonders den Abdominaltyphus, die Masern und die Cholera.

Wiederum gibt es andere Infektionskrankheiten, bei welchen keine direkten Auflösungen der roten Zellen, sondern nur plasmotrope Wirkungen im Sinne meiner Definition auf S. 191 ausgeübt werden, wie dies bei leichten Fällen von Scharlach, leichten septischen Zuständen, bei Beri-Beri, wahrscheinlich auch bei Malariainfektion (hier neben der direkten Zerstörung durch Parasiteninvasion der Erythrocyten) anzunehmen ist.

Endlich treten stärkere hämolytische Vorgänge, vornehmlich in der Leber und anderen Organen, unter Umständen aber auch im zirkulierenden Blute bei schweren und schwersten septischen Infektionen und Scharlach ein.

Die Wirkung auf die Leukocyten ist ebenfalls verschieden, insofern bei Typhus und Masern, ferner auch bei Dysenterie keine Vermehrungen, sondern eher Hyperleukocytosen in unkomplizierten Fällen die Regel bilden, während bei Sepsis und allen, auf der Wirkung eitererregender Bakterien beruhenden Krankheiten hohe Leukocytenwerte die Regel bilden, so daß man den allgemeinen Satz aufstellen kann, daß diejenigen Infektionskrankheiten, welche stark hämolytisch wirkende Gifte produzieren, mit einer, oft parallel zur Schwere der Infektion einhergehenden Leukocytenvermehrung verlaufen.

Man hat aus diesen Beobachtungen „Leukocytenformeln", d. h. typische Leukocytenbilder für die einzelnen Infektionskrankheiten aufzustellen und hieraus für die Diagnose entscheidenden Schlüsse zu ziehen versucht.

Wenn wir uns jedoch der überaus vielseitigen Funktionen der Leukocyten erinnern, die im Kap. III geschildert sind, so wird man diese Befunde immer nur mit einiger Vorsicht aufnehmen, da allzu viele Momente eine Leukocytose bedingen können, und da deren Wirksamkeit im einzelnen Falle nie sicher abgeschätzt werden kann.

Die Malariaparasiten.

Die Parasiten der menschlichen Malaria stellen kleine glashelle Körperchen dar, welche im Innern der roten Blutkörperchen zu größeren Formen heranwachsen und sich durch Eigenbewegungen

auszeichnen, welche im Ausstrecken von Plasmafortsätzen (Pseudopodien) bestehen und den amöboiden Bewegungen anderer niederer Organismen ähnlich sind.

Beim Heranwachsen scheiden die Parasiten einen schwarzen Farbstoff in Gestalt feinster Körnchen und Stäbchen in ihrem Innern ab, die im lebenden Parasiten bei stärksten Vergrößerungen deutliche kreisende und fließende Bewegungen zeigen, welche man auf Plasmaströmungen im Innern des Parasiten bezieht. Wie schon Laveran, der Entdecker dieser Parasiten, richtig erkannte, besteht das schwarze Pigment aus Melanin und dieses wird aus dem Hämoglobin als Produkt der verdauenden Tätigkeit der Parasiten gebildet. Beim weiteren Wachstum der Parasiten wird das Hämoglobin der befallenen Blutzelle vollständig aufgezehrt und es ergibt sich daraus, daß die von den Parasiten befallenen Blutzellen dem Untergange geweiht sind.

Wir unterscheiden heute **drei Parasitenarten**, welche folgende Erscheinungsformen darbieten:

1. **Der Parasit des Tertianfiebers** (Taf. VI, Fig. 3) braucht zu seiner Entwicklung, d. h. zur Reifung und Segmentierung seiner Kernsubstanz vom Beginne des Auftretens im Blute an, 48 Stunden. Beobachtet man bei einem von diesem Fiebertypus befallenen Kranken Blutproben in steter Reihenfolge, so sieht man im Fieberanfall, sowie noch eine kurze Zeit hinterher zahlreiche kleinste, farblose, rundliche Körperchen, sehr ähnlich den gewöhnlich im Blute zu treffenden Zerfallskörperchen, aber von diesen unterschieden durch eine überaus lebhafte Eigenbewegung, welche sie nach verschiedensten Richtungen im Gesichtsfelde hin und her schwirren läßt. Bald gewahrt man dann, wie diese Körperchen den roten Blutkörperchen adhärieren, wie sie denselben manchmal in größerer Anzahl an der ganzen Peripherie gleichsam ankleben und dabei lebhaft pendelnde Bewegungen ausführen.

Einige Stunden später trifft man weiterhin in mehr oder weniger zahlreichen roten Blutkörperchen helle Punkte oder Flecke, die Bewegungen zeigen und nun anscheinend im Innern der roten Blutkörperchen allmählich wachsen. Das rote Blutkörperchen selbst wird allmählich farbstoffärmer, vergrößert sich häufig, die heranwachsenden Parasiten zeigen deutliche Eigenbewegungen, strecken Fortsätze aus und im fixierten Präparate zeigen die größer gewordenen Parasiten alle möglichen Formen, die zum Teil durch den Zug und Druck beim Akte der Präparation entstanden sind. Gleichzeitig fällt nunmehr als besonders charakteristisch die Pigmentbildung in Form feinster Stäbchen und Pünktchen auf, die neben der erwähnten amöboiden Bewegung des ganzen Mikroorganismus noch Plasmaströmungen im Innern des Parasiten erkennen lassen.

Im weiteren Verlaufe wächst sodann der Parasit weiter, so daß das rote Blutkörperchen, in welchem er sich entwickelt hat, schließlich kaum noch an einem zarten Reifen seiner Kontur zu erkennen ist; es tritt endlich in dem Gebilde eine eigentümliche Anordnung ein, derart, daß das Pigment sich zu einem Klumpen in der Mitte zusammenballt und eine größere Anzahl von runden kleinsten Kügelchen sich ziemlich regellos um dies Zentrum ansammelt. Diese letzterwähnte Formation stellt die Reifungsform dieser Parasiten dar.

Diese Endformen nun finden sich schon kurz vor, ganz besonders zahlreich auf der Höhe des Fieberparoxysmus. Am Ende desselben aber zirkuliert schon ein Teil der frei gewordenen Segmentationsprodukte als kleinste runde Körperchen (s. oben) im Blute, und kurze Zeit nach dem Fieberanfall sind die Reifungsformen geschwunden und ihre Produkte in der Blutbahn verstreut. Bis zum Auftreten dieser Form vergehen, wie gesagt, 48 Stunden; doch kann auch etwas kürzere oder längere Zeit verlaufen, wodurch sich die seit alters bekannten Formen der sog. „ante-" oder „postponierenden Intermittens tertiana" erklären.

2. Die Entwicklung des **Parasiten der quartanen Intermittens** (Taf. VI, Fig. 2) erfolgt in einer ganz ähnlichen Weise wie beim Tertiantypus, und der hauptsächlichste Unterschied ist der, daß hier die Zeit bis zur Reifung 72 Stunden dauert, mithin alle Phasen der Entwicklung langsamer ablaufen, als bei der ersten Form. Morphologisch findet sich bei dieser Form ein wichtiger Unterschied in dem Aussehen der Reifungsform, welche auch hier mit dem Fieberanfall auftritt und in der Regel unter zentraler Anordnung des Pigments einen Kranz regelmäßig gestellter ovaler Körperchen aufweist, welche ihr den passenden Namen der „Gänseblümchenform" eingetragen haben.

3. **Die Parasiten der Tropenfieber** wurden früher in verschiedene Unterabteilungen geschieden, und man unterschied den Parasiten des Quotidianfiebers, des ästivo-autumnalen Fiebers der Italiener, von denen des malignen Tertianfiebers und der irregulären Fieber, indes ist durch neuere Untersuchungen gezeigt worden, daß es sich bei all diesen, klinisch ziemlich verschiedenartigen Formen um dieselbe Parasitenart handelt, welche von den drei Arten die kleinste, ist und in ausgewachsenem Zustande nur etwa $^3/_4$ des Durchmessers eines roten Blutkörperchens erreicht.

Der Parasit erhält durch eine große Vakuole in seinem Innern meist eine auffällige Ringform (s. Taf. VI, Fig. 1. c.), der Kern ist peripherisch gelegen und verleiht durch sein Hervortreten dem ganzen Gebilde eine große Ähnlichkeit mit einem „Siegelringe". Nicht selten beobachtet man, daß mehrere dieser „kleinen Ringformen" in

Tafel VI.

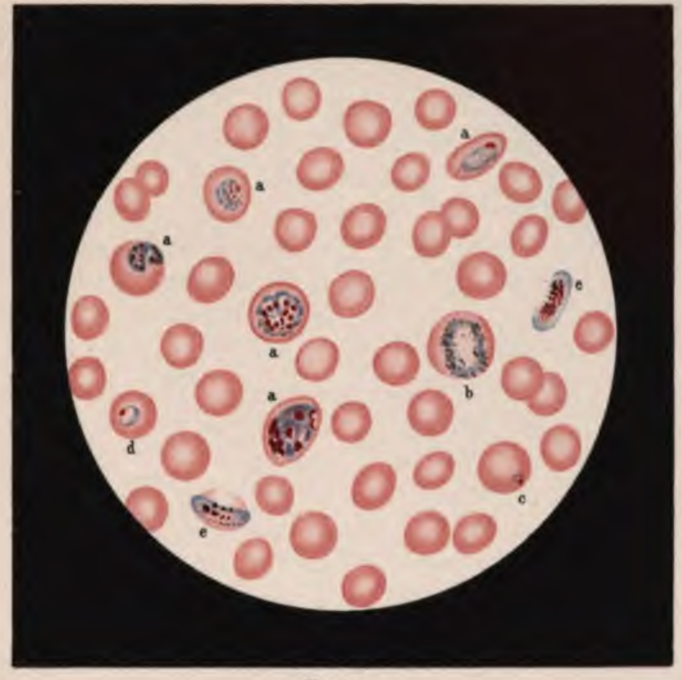


Fig. 1.
Malariaparasiten.
a Verschiedene Entwicklungstypen des Tertianparasiten. *b* Große sterile Form; *c* kleine, *d* große Ringform. *e* Halbmondformen.
Färbung: Romanowski-Ziemann.



Fig. 2.
Entwicklungstypen des Quartanparasiten.

Fig. 3.
Typen des Tertianparasiten (nach Ziemann).



Fig. 4.
Typen des Tropicaparasiten.

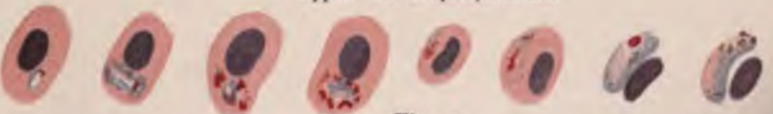


Fig. 5.
Hämosporidien des Frosches, des italienischen Sperlings (nach Z

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes

einem und demselben Erythrocyten vorhanden sind, ein Verhältnis, das bei den beiden anderen Formen kaum vorkommen dürfte.

Die Entwicklungsdauer dieses Parasiten ist bisher nicht sicher bekannt, und zwar, weil diese Gebilde nicht so leicht in ihrem Entwicklungsgange zu studieren sind, wie die beiden anderen Arten, denn diese Parasiten vollenden ihre ungeschlechtliche Entwicklung nicht im zirkulierenden Blute, sondern in den inneren Organen, vornehmlich in der Milz, und die Angaben über die Entwicklungsdauer schwanken zwischen 24 und 72 Stunden.

In diesem ungeschlechtlichen Entwicklungsgange des Parasiten treten neue Formen auf, welche bis vor kurzem in ihrer Bedeutung noch durchaus unklar waren, nämlich **„Halbmondformen"**, welche schon von Laveran als „Hématozoaire en croissant" in seiner ersten Publikation beschrieben waren.

Ohne auf die früheren irrigen Angaben über diese Formen einzugehen, sei hier erwähnt, daß nach den neueren Forschungen aus diesen Halbmonden Gameten entstehen, und zwar sowohl Mikrogameten (männliche Form) wie Makrogameten (weibliche), welche die geschlechtliche Fortpflanzung dieses Parasiten außerhalb des menschlichen Blutes im Tierkörper besorgen.

Diese Halbmonde treten bald mit stumpfen, abgerundeten Enden, bald mit spitzen Enden auf, das Pigment liegt vorzugsweise um die Kernsubstanz herum und die nach Ziemann-Romanowski sich rot färbenden Substanzen des Kernes sind bei den Mikrogameten reichlicher vorhanden, als bei den Makrogameten.

Auf den geschlechtlichen Entwicklungsgang der Parasiten im Mückenleibe und alle sich hieran anknüpfenden epidemiologischen Fragen kann hier nicht eingegangen werden.

Geisselfäden kommen sowohl an den Sphären der Tertian- und Quartanparasiten, wie bei der weiteren geschlechtlichen Entwicklung der Halbmonde zur Beobachtung, sie zeigen im frischen Blutpräparate lebhafte Bewegungen und peitschen und verschieben dadurch die in ihrer Nachbarschaft liegenden Blutzellen. Die Geißeln sind sehr fragil und gehen bei der Anfertigung von Trockenpräparaten leicht zugrunde.

Nach den neueren Ansichten finden sich geißeltragende Gebilde bei allen Formen der Malariaparasiten und sind auch bei den Tertian- und Quartanparasiten als Typen des geschlechtlichen Entwicklungsganges aufzufassen, so daß sie tatsächlich keine Agonieerscheinungen darstellen, sondern, wie Mannaberg richtig erkannt hatte, im Gegenteil der Ausdruck eines höheren Entwicklungsganges sind.

Diagnostische Bedeutung der Parasitenbefunde.

Die klinische Bedeutung dieser Parasitenbefunde ist für die Diagnose und für die Therapie eine erhebliche. Positive Befunde besonders bei unregelmäßigen und verschleppten Formen von Intermittens, ferner positive Befunde bei solchen Individuen, welche Malaria vor längerer Zeit in südlichen Gegenden überstanden haben, besitzen, wie ohne weiteres verständlich ist, eine hohe Bedeutung. Auch die Dignität des einzelnen Falles wird durch den Befund, z. B. von Halbmondformen, in erheblicher Weise beeinflußt. Und endlich läßt sich für den gegebenen Fall aus dem Auftreten von Reifungsformen auf den bevorstehenden Ausbruch des Fieberanfalles, und aus dem Befunde von zahlreichen großen Formen auf die Dauer und Schwere des Falles ein Rückschluß ziehen. Aber auch der negative Befund kann unter Umständen von erheblicher Bedeutung sein, besonders wenn er von einem geübten Untersucher bei mehrmaliger Wiederholung erhoben wird, und kann z. B. die Differentialdiagnose gegenüber intermittierenden Fiebern Tuberkulöser oder Septischer erleichtern.

Technische Schwierigkeiten der Untersuchung. Um indes ein sicheres Urteil bei der klinischen Untersuchung abgeben zu können, bedarf es sicherer Untersuchungsmethoden; denn wenn auch bei ausgesprochenen Fällen die Parasiten in reichlicher Zahl im Blute kreisen und relativ leicht zu finden sind, so bedarf es doch bei frischeren oder unregelmäßigen Fällen, welche gerade der Sicherung der Diagnose am notwendigsten bedürfen, häufig eines sehr sorgfältigen und stundenlangen Durchmusterns der mikroskopischen Präparate.

Die Hauptsache bei diesen Untersuchungen ist ohne Zweifel, vom frischen Blutströpfchen ein möglichst dünnes Präparat anzufertigen und dasselbe bei Vergrößerungen von mindestens 5—700 genau zu durchmustern. Zu Beobachtungen von Bewegungen der Parasiten ist bei kühler Außentemperatur ein erwärmter Objekttisch notwendig. Beim Durchforschen dieser Präparate stellen sich nun jedem Untersucher differentialdiagnostische Schwierigkeiten dar, welche sehr häufig durch die sogenannten Vakuolenbildungen in den roten Blutkörperchen hervorgerufen werden, d. h. eigentümliche farblose, kugelige oder unregelmäßige Bildungen, welche besonders bei verschiedener Schraubendrehung eine deutliche Bewegung zeigen und daher sehr leicht amöboide Bewegungen vortäuschen können.

Diese eigentümlichen Veränderungen an den roten Blutkörperchen, welche übrigens durch einen gewissen Glanz ihrer Konturen auffallen, enthalten natürlich kein Pigment, sind auch bei beliebigen anderen Kranken zu entdecken und beruhen meines Erachtens auf

Kontraktilitätsvorgängen im Stroma der roten Blutkörperchen. Mit völliger Sicherheit kann man die Diagnose auf Hämatozoen stellen, wenn man in den endoglobulären Gebilden das Pigment deutlich erkennt oder bei scharfen Vergrößerungen, womöglich auf erwärmtem Objekttisch sich mit Sicherheit von den amöboiden Bewegungen überzeugen kann. Wenig ratsam ist es, in schwierigen Fällen die Diagnose lediglich aus dem gefärbten Präparate stellen zu wollen, denn es kommen hier auch andere Partikelchen in Betracht, welche die Farbstoffe gut annehmen und Parasiten vortäuschen können.

Über die Färbung selbst ist auf S. 11 das Nötige gesagt.


J145 Grawitz, E. 68654
G76 Hämatologie ...
1907
NAME
DATE DUE

